

Institut für Parasitologie der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. J. Eckert)

Institut für Klinische Pharmakologie der Universität Bern
(Direktor: Prof. Dr. R. Preisig)

Beiträge zur
experimentellen Chemotherapie
der larvalen Echinokokkose
mit Untersuchungen zur biologischen
Verfügbarkeit von Mebendazol
bei Nagetieren

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

BEATRICE BURKHARDT

Tierärztin

von Huttwil (Bern)

Genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. J. Eckert, Referent
Prof. Dr. J. Bircher, Korreferent

Zürich 1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Institut für Parasitologie der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. J. Eckert)

Institut für Klinische Pharmakologie der Universität Bern
(Direktor: Prof. Dr. R. Preisig)

Beiträge zur
experimentellen Chemotherapie
der larvalen Echinokokkose
mit Untersuchungen zur biologischen
Verfügbarkeit von Mebendazol
bei Nagetieren

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
BEATRICE BURKHARDT
Tierärztin
von Huttwil (Bern)

Genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. J. Eckert, Referent
Prof. Dr. J. Bircher, Korreferent

Zürich 1981



Meinen Eltern
meinem Mann
und unseren Freunden
R. und W. Nussbaumer
gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
B. LITERATURÜBERSICHT	1
1. Zum derzeitigen Stand der Chemotherapie gegen larvale Zestoden	1
2. Literaturangaben zu verschiedenen Anthelminthika	8
2.1 Mebendazol	8
2.2 Fenbendazol	10
2.3 Hoechst S 76 5453	11
2.4 Flubendazol	11
2.5 Albendazol	13
2.6 Thymol	14
C. MATERIAL UND METHODEN	19
1. Versuchstiere	19
2. Parasitenstämme	20
3. Infektion der Versuchstiere	20
3.1 <u>Mesocestoides corti</u>	20
3.2 <u>Echinococcus multilocularis</u>	20
4. Wirkstoffe und Applikationsart	20
5. Versuchsanordnung und Auswertung der Behandlungsergebnisse	21
5.1 Versuchsanordnung	21

5.2	Bewertung der Wirksamkeit	23
6.	Bestimmung der Mebendazol-Spiegel im Serum von Mäusen	25
7.	Statistik	26
D.	VERSUCHE UND ERGEBNISSE	26
1.	Chemotherapieversuche	26
1.1	Versuche mit Tetrathyridien von <u>Mesocestoides corti</u>	27
1.1.1	Experiment 1 (ETM 48)	27
1.1.2	Experiment 2 (ETM 55)	31
1.2	Versuche mit Metazestoden von <u>Echinococcus multilocularis</u>	34
1.2.1	Perorale Langzeittherapie mit Benzimidazol-Derivaten	34
1.2.1.1	Therapie mit Albendazol	34
1.2.1.2	Therapie mit Fenbendazol	41
1.2.1.3	Therapie mit Flubendazol	46
1.2.1.4	Therapie mit Mebendazol	53
1.2.2	Parenterale Therapie mit Benzimidazol- und Thymol-Derivaten	72
1.2.2.1	Intraperitoneale Mebendazolapplikation	72
1.2.2.2	Intraperitoneale Applikation von S 76 5453	79
1.2.2.3	Intraperitoneale Applikation von Palmitinsäure-Thymolester	80
2.	Bestimmung der Mebendazolkonzentration im Serum von Labornagetieren	82

2.1	Mebendazolkonzentrationen im Serum nicht infizierter Nagetiere nach peroraler Mebendazol-Applikation	82
2.2	Mebendazol-Konzentrationen im Serum nach intraperitonealer Mebendazol-Applikation	89
3.	Hodenfunktion nach Mebendazol-Therapie	90
E.	DISKUSSION	93
1.	<u>Mesocestoides corti</u>	93
2.	<u>Echinococcus multilocularis</u>	94
3.	Mebendazol-Bestimmungen im Serum nicht infizierter Tiere	96
F.	ZUSAMMENFASSUNG	99
G.	ANHANG 1	105
1.	Zusammenstellung der Chemotherapieversuche	105
2.	Zusammenstellung der Versuche zur Bestimmung der Mebendazolkonzentration im Serum	106
H.	LITERATURVERZEICHNIS	107

A. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Seit 1974 wird im Institut für Parasitologie der Universität Zürich an Problemen der experimentellen Chemotherapie der larvalen Echinokokkose gearbeitet (ECKERT und POHLENZ, 1976; ECKERT, 1977; ECKERT et al., 1977; BARANDUN, 1978; ECKERT et al., 1978). Im Rahmen dieser Arbeitsrichtung erhielt ich die Aufgabe, verschiedene Anthelminthika auf ihre Wirksamkeit gegen Larvalstadien (Metazestoden) von Mesocestoides corti und Echinococcus multilocularis in Nagetieren zu prüfen.

Ausserdem sollten in Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische Pharmakologie der Universität Bern Untersuchungen über die biologische Verfügbarkeit von Mebendazol in Nagetieren durchgeführt werden.

B. LITERATURÜBERSICHT

1. Zum derzeitigen Stand der Chemotherapie gegen larvale Zestoden

Die in den Jahren 1974/75 veröffentlichten ersten Mitteilungen über die Wirksamkeit von Benzimidazol-Derivaten gegen Larvenstadien (Finnen, Metazestoden) verschiedener Bandwurmart (Lit. bei BARANDUN, 1978; ECKERT et al., 1978) stimulierten in der Folgezeit weitere Arbeiten, die im Hinblick auf die Entwicklung einer wirksamen Chemotherapie gegen die Echinokokkose des Menschen bedeutsam sind. Als Grundlage für die eigenen Arbeiten wurden die wichtig

erscheinenden Literaturangaben zur experimentellen Chemotherapie gegen Metazestoden von Mesocestoides corti, Echinococcus granulosus und E. multilocularis in den Tabellen 1 - 3 zusammengefasst. Daraus ergeben sich folgende Schlussfolgerungen:

- Gegen Metazestoden (Tetrathyridien) von M. corti sind die Benzimidazol-Derivate Mebendazol, Fenbendazol und Flubendazol bei einmaliger subkutaner Applikation oder bei peroraler Verabreichung während 14 bis 60 Tagen in verschiedenen Dosierungen (Tabelle 1) hochwirksam. Die Wirksamkeit manifestiert sich in der Abtötung der Tetrathyridien und einer Volumenreduktion der Parasitenmenge. Die Benzimidazol-Abkömmlinge Ciclobendazol und Cambendazol haben in einer Dosierung von 500 ppm im Futter bei einer Behandlungszeit von 25 Tagen keine ausreichende Wirkung. Die Therapie mit dem Isochinolin-Derivat Praziquantel führt zwar zu einer Verminderung der Tetrathyridienmenge und zur vorübergehenden Immobilisierung der Parasiten, doch ist der parasitizide Effekt sehr gering (Tabelle 1, NOVAK, 1977; SAKAMOTO, 1977; BARANDUN, 1978; THOMAS und GÖNNERT, 1978).
- Die Finnen von E. granulosus werden im Nagetier durch hochdosierte perorale Gaben (500 ppm im Futter) von Mebendazol, Fenbendazol und Flubendazol bei einer Behandlungsdauer von 20 bis 80 Tagen stark geschädigt oder sogar abgetötet. So bewirkte bei Meriones eine 80 Tage dauernde Behandlung mit Mebendazol oder Fenbendazol in 11 von 12 Fällen die Abtötung der Finnen, was durch histologische Untersuchungen und Transplantationsexperimente bewiesen werden konnte (ECKERT et al., 1978). Bei Schafen führte nach GEMMELL et al. (1981) eine 3 Monate dauernde, perorale Behandlung mit täglich 50 mg/kg Mebendazol zur Zerstörung der Keimschicht und zum Flüssigkeitsverlust bei 90 % der Finnenblasen. Aus solchen Bla-

Tab. 1: Literaturangaben (Auswahl) über die Wirksamkeit verschiedener Anthelminthika gegen *Meta-*
zestoden von *Mesocostoides corti* in Nagetieren

Wirkstoff	Tier- gattung	Dosis	Applika- tion	Behandlungsdauer p.i. (Tage)	Tetrathyridien Volumenreduktion der Parasitenmenge %	Autoren
Mebendazol	Maus	100 mg/kg KGW	s.c.	3. oder 63. Tag = 1	k.A.	HEATH et al., 1975
	Maus	1000 ppm	p.o.	63. - 77. Tag = 14	k.A.	HEATH et al., 1975
	Maus	450 ppm	p.o.	7. - 27. Tag = 20	k.A.	ECKERT und POHLENZ, 1976
	Maus	500 ppm	p.o.	7. - 32. Tag = 25	85-89	BARANDUN, 1978
Fenbendazol	Maus	800 ppm	p.o.	7. - 32. Tag = 25	90	BARANDUN, 1978
	Maus	300 ppm	p.o.	20. - 60. bzw. 80. Tag = 40 bzw. 60	100	DÜWEL, 1978
	Maus	300 ppm	p.o.	80. - 100. bzw. 120. Tag = 20 bzw. 40	100	DÜWEL, 1978
	Maus	500 ppm	p.o.	7. - 32. Tag = 25	88	BARANDUN, 1978
Ciclobendazol	Maus	500 ppm	p.o.	7. - 32. Tag = 25	77	BARANDUN, 1978
Praziquantel	Maus	500 ppm	p.o.	7. - 32. Tag = 25	53	BARANDUN, 1978
Cambendazol	Maus	500 ppm	p.o.	7. - 32. Tag = 25	26	BARANDUN, 1978

Abkürzungen: p.o. = per os mit dem Futter; s.c. = subkutan; k.A. = keine Angaben; p.i. = post infectionem;

KGW = Körpergewicht; ppm = mg/kg Futter

sen isolierte *Protoscolices* erwiesen sich in vitro als tot, sie waren für Hunde und Mäuse nicht infektiös. Hin- gegen hatte eine Kurzzeittherapie von 5 Tagen Dauer bei gleicher Dosierung keine Wirkung, eine 1-monatige Be- handlung war nur partiell wirksam.

Bei der larvalen *E. granulosus*-Infektion des Menschen führten Mebendazol-Behandlungen mit Tagesdosen von ca. 35 bis 50 mg/kg während 30 bis 80 Tagen in einigen Fäl- len zu einer durch Röntgenaufnahmen dokumentierten vor- übergehenden oder dauerhaften Rückbildung von Finnenbla- sen in der Lunge (AMMANN et al., 1979; KERN et al., 1979; dort weitere Lit.). In anderen Fällen liess sich keine Wirkung der Mebendazol-Therapie nachweisen (BRAITHWAITE, 1980).

- Das tumorartig wachsende Finnenstadium von *E. multilocu-
laris* ist in Labornagetieren nach dem derzeitigen Stand der Kenntnisse wie folgt beeinflussbar:

Protoscolices in fertilen Metazestoden sind nach einer 20-tägigen Behandlung mit Mebendazol (500 ppm im Futter) stark geschädigt und nach 60 Tagen zerstört (ECKERT et al., 1978). Durch eine 60 bis 120 Tage dauernde orale The- rapie intraperitoneal oder subkutan infizierter *Meriones* mit 500 ppm Mebendazol, Fenbendazol oder Flubendazol wird während der Behandlung das Finnengewicht um 95 bis 99 % im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren erniedrigt (Lit. Tabelle 3). Ähnliche Resultate liegen für Fenbenda- zol im Mäuseversuch vor (HINZ, 1978). Eine Langzeitthera- pie von 167 bis 200 Tagen Dauer mit 500 ppm Mebendazol verlängerte die Überlebenszeit infizierter *Meriones* ge- genüber unbehandelten Kontrollen signifikant (ECKERT et al., 1978). Obwohl an Finnengewebe aus 60 bis 200 Tage behandelten *Meriones* histologisch und elektronenoptisch starke destruktive Veränderungen der Finnenwand, insbe-

Tab. 2: Literaturangaben (Auswahl)* über die wirksamsten Anthelminthika gegen Metazestoden von *Echinococcus granulosus* in Nagetieren

Wirkstoff	Tiergattung	Dosis	Applikation	Behandlungsdauer p.i. (Tage)	Reduktion des Gewichtes %	Finne Keimschicht	Abtötung	Autoren
Mebendazol	Maus	50 mg/kg KGW/Tag	p.o.	83. - 93. und 100. - 110. Tag = 2 x 10	61,8	keine Veränderung	nein	KOVALENKO et al., 1976
	Maus	100 mg/kg KGW/Tag	p.o.	83. - 93. und 100. - 110. Tag = 2 x 10	93	keine Veränderung	nein	KOVALENKO et al., 1976
	Maus	250 ppm 500 ppm 1000 ppm	p.o.	300.-321. Tag = 21	k.A.	in kollabierten Zysten nekrotische, dunkelbraune Membranen	k.A.	VANPARIJS et al., 1976a
	Maus	50 mg/kg KGW/Tag	p.o.	300.-310. Tag = 10	k.A.	Histol. und el. optisch starke Schädigung	k.A.	KAMMERER und JUDGE, 1976
Fenbendazol	Meriones	500 ppm	p.o.	195.-275. Tag = 80	84,4	fehlt bei allen Blasen	ja**	ECKERT et al., 1978
Flubendazol	Meriones	500 ppm	p.o.	195.-275. Tag = 80	91,2	fehlt bei allen Blasen	ja	ECKERT et al., 1978
	Maus	500 ppm 1000 ppm	p.o.	300.-321. Tag = 21		wenige, kollabierete Blasen	k.A.	THIENPONT et al., 1976

Abkürzungen: s. Fussnote Tab. 1; * weitere Angaben siehe GEMMELL et al. (1981); ** bei 5 von 6 Tieren bewiesen durch Transplantation (s. Text)

sondere der Keimschicht, feststellbar waren, entwickelte sich das Parasitengewebe nach Transplantation in homologe, helminthenfrei aufgezogene Versuchstiere weiter (ECKERT und POHLENZ, 1976; ECKERT et al., 1978; SWIDER-SKI und ECKERT, 1978; BARANDUN, 1978, dort weitere Lit.).

Nach diesen Versuchsergebnissen haben Mebendazol, Fenbendazol und Flubendazol auf Metazestoden von E. multilocularis in Nagetieren während der genannten Therapiedauer von maximal 200 Tagen nur einen suppressiven Effekt (vgl. ECKERT et al., 1978). Zur gleichen Schlussfolgerung gelangten KROTOV et al. (1977) und KROTOV (1978) aufgrund ihrer Untersuchungen hinsichtlich der Mebendazolwirkung auf Finnen von E. multilocularis in Mäusen. In einem Einzelexperiment sah DÜWEL (1978) kein erneutes Wachstum von Finnen, die aus Meriones nach 28 Tagen Behandlung mit Fenbendazol (500 ppm im Futter) isoliert und in homologe Empfängertiere transplantiert worden waren.

Als hochwirksam gegen Metazestoden von E. multilocularis in Nagetieren wird die intraperitoneale Injektion von Mebendazol angegeben (an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 150 mg/kg oder 1 x 450-750 mg/kg) (CAMPBELL et al., 1975; KROTOV et al., 1977; KROTOV, 1978). Nach ECKERT und POHLENZ (1976) gingen jedoch nach intraperitonealer Injektion von je 150 mg/kg Mebendazol an 3 aufeinanderfolgenden Tagen alle 36 Meriones ein.

Praziquantel erwies sich gegen Metazestoden von E. multilocularis in Nagetieren als unwirksam (ECKERT, 1977; ECKERT et al., 1977; SAKAMOTO, 1977; BARANDUN, 1978; THOMAS und GÖNNERT, 1978).

Mebendazol wird seit einiger Zeit probeweise zur Behandlung der larvalen E. multilocularis-Infektion des Menschen

Tab. 3: Literaturangaben (Auswahl)* über die wirksamsten Anthelminthika gegen Metazestoden von *Echinococcus multilocularis* in Nagetieren

Wirkstoff	Tiergattung	Dosis	Applikation	Behandlungsdauer p.i. (Tage)	Reduktion des Gewichtes %	Finne Keimschicht	Abtötung	Autoren
Mebendazol	Maus	75 mg/kg	i.p.	36.- 39. Tag = 3	93 - 98	k.A.	k.A.	CAMPBELL et al., 1975
	Maus	150 mg/kg	i.p.	22.- 25. Tag = 3	100	kein Finnenmaterial gefunden		CAMPBELL et al., 1975
	Maus	50 mg/kg	p.o.	zwischen 27. und 57.- 67. Tag = 15-20	90	nur schwach entwickelt	nein	KROTOV et al., 1976
	Maus	465 ppm	p.o.	7.- 28. Tag = 21	74 - 89	z.T. stark geschädigt	nein	ECKERT u. POHLENZ 1976
	Maus	465 ppm	p.o.	40.- 60. Tag = 20	61	z.T. stark geschädigt	nein	ECKERT u. POHLENZ 1976
Fenbendazol	Meriones	465 ppm	p.o.	4.- 25. Tag = 21	58 - 84	z.T. stark geschädigt	nein	ECKERT u. POHLENZ 1976
	Meriones	465 ppm	p.o.	40.- 60. Tag = 20	71	z.T. stark geschädigt	nein	ECKERT u. POHLENZ 1976
	Meriones	550 ppm	p.o.	7.- 67. Tag = 60	99	geschädigt stark geschädigt, z.T. intakt erscheinende Keimschichtteile und Kerne	nein	ECKERT u. POHLENZ 1976
	Meriones	500 ppm	p.o.	40.-100. Tag = 60	95	do.	nein	ECKERT et. al., 1978
	Meriones	500 ppm	p.o.	40.-140. bzw. 160. Tag = 100 bzw. 120	97	do.	nein	ECKERT et al., 1978
Flubendazol	Maus	500 ppm	p.o.	10.-175. Tag = 165	95	k.A.	k.A.	HINZ, 1978
	Maus	500 ppm	p.o.	10.- 70. Tag = 60	81	k.A.	k.A.	HINZ, 1978
	Meriones	500 ppm	p.o.	7.- 67. Tag = 60	99	stark geschädigt, z.T. intakt erscheinende Keimschichtteile und Kerne	nein	BARANDUN, 1978
Flubendazol	Meriones	500 ppm	p.o.	14.- 42. Tag = 28	k.A.	vereinzelte intakte erscheinende Kerne	ja	DÜWEL, 1978
	Meriones	500 ppm	p.o.	28.- 56. Tag = 28				
	Meriones	500 ppm	p.o.	7.- 67. Tag = 60	98		nein	BARANDUN, 1978

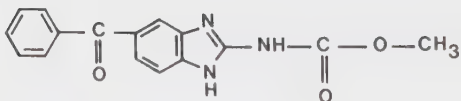
Abkürzungen: s. Fussnote Tab. 1; *) Weitere Angaben siehe BARANDUN (1978) und Text

in Tagesdosen von 30-40 mg/kg KGW während 30 Tagen bis zu 5 Jahren eingesetzt (AKOVBIANTZ et al., 1977; LÜDIN et al., 1977; WILSON et al., 1978; WILSON und RAUSCH, 1980; MÜLLER et al., 1980). Diese Therapie erwies sich als gut verträglich. Nach Angaben von WILSON et al. (1978) ergaben sich bei Dauertherapie bis zu 3 1/3 Jahren keine Anzeichen für eine Abtötung des Parasiten, doch stellte sich bei 4 behandelten Personen eine deutliche klinische Besserung ein, bei 2 dieser Patienten gingen thorakale und pulmonale Metastasen zurück.

2. Literaturangaben zu verschiedenen Anthelminthika

Für die eigenen Untersuchungen waren nähere Angaben über die zu prüfenden Anthelminthika von Interesse. Diesbezügliche Daten sind im folgenden Text aus der Literatur und nach Firmenunterlagen zusammengestellt.

2.1 Mebendazol



Mebendazol¹ (Methyl-5-benzoyl-2-benzimidazol-carbamat) wirkt gegen eine Vielzahl von Nematoden-Arten sowie gegen larvale und adulte Zestoden (Janssen Pharmaceutica, 1974; CAMPBELL et al., 1974; HEATH und CHEVIS, 1974; KROTOV et al., 1974; THIENPONT et al., 1974).

¹ Hersteller: Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgien

Das Präparat ist in der Humanmedizin als Vermox^(R) zur Therapie von Darmhelminthen im Handel. In der Veterinärmedizin wird es u.a. als Ovitelmin^(R), Telmin^(R) und Telmin-KH^(R) gegen gastrointestinale Helminthen von Haustieren verwendet.

Die akute orale Toxizität konnte bei Maus und Ratte nicht ermittelt werden, die LD₅₀ liegt höher als 1,28 g/kg Körpergewicht (= KGW) (MARSBOOM, 1973).

Bei der Überprüfung der chronischen oralen Toxizität während 13 Wochen starben 10 % der täglich mit 40 mg/kg KGW behandelten Ratten und 55 % bei einer Tagesdosis von 160 mg/kg KGW. Nebst einer Leberzellaktivierung traten bei der letztgenannten Dosierung Hemmung der Spermiogenese und Tubulusdegenerationen in den Testes auf.

Nach Verabreichung von Mebendazol an trächtige Ratten während dem 6. bis 15. Tag der Gravidität traten bei 58 % der Tiere ab 40 mg/kg KGW embryotoxische und teratogene Effekte auf (MARSBOOM, 1970).

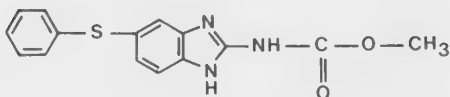
Derartige Nebenwirkungen konnten jedoch weder beim Hund und Schaf noch beim Pferd nachgewiesen werden (Janssen Pharmaceutica, 1974).

Bei männlichen Swiss-Albino-Mäusen wurde die Mutagenität von Mebendazol geprüft. Eine einmalige perorale Applikation von 160, 320 bzw. 640 mg/kg KGW bewirkte keine Letalmutationen in den männlichen Keimzellen (LÉONARD et al., 1974).

Nach Untersuchungen an Ratten wird Mebendazol nach oraler Verabreichung innert 24 Stunden grösstenteils unverändert im Kot und nur zu 5 % in decarboxylierter Form mit dem Urin ausgeschieden. Die Metaboliten sind

anthelminthisch nicht mehr aktiv (Janssen Pharmaceutica, 1974).

2.2 Fenbendazol



Fenbendazol² (Methyl-5-(phenylthio)-2-benzimidazol-carbamate) hat eine gute Wirksamkeit gegen juvenile und adulte Stadien verschiedener Nematoden-Arten sowie gegen larvale und adulte Zestoden (DÜWEL et al., 1975; BAEDER et al., 1974; ECKERT et al., 1977; ECKERT et al., 1978; BARANDUN, 1978; DÜWEL, 1978; HINZ, 1978). In der Veterinärmedizin findet es Anwendung als Breit-spektrum-Anthelminthikum Panacur^(R).

Das Mittel hat eine geringe akute Toxizität. Die LD₅₀ für Ratten und Mäuse ist bei oraler Applikation >10 g /kg KGW, bei subkutaner Applikation >2 g/kg KGW und bei intraperitonealer Injektion >1,25 g/kg KGW. Hunde ertragen eine einmalige orale Dosis von 0,5 g/kg KGW, Schafe von 5 g/kg KGW ohne Störungen des Allgemeinbefindens (BAEDER et al., 1974; DÜWEL, 1977).

Im chronischen Toxizitätstest ertrugen Ratten während 30 Tagen täglich 2,5 g/kg KGW, Hunde 250 mg/kg und Schafe 45 mg/kg ohne klinisch feststellbare Störungen (BAEDER et al., 1974; BECKER, 1976).

Nach Verabreichung von Fenbendazol in einer Dosierung von täglich 2,5 g/kg KGW an Ratten am 7. bis 16. Tag der Gravidität konnten keine teratogenen Effekte nach-

² Hersteller: Hoechst AG, Frankfurt (Main), Bundesrepublik Deutschland

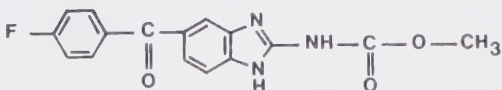
gewiesen werden (BAEDER et al., 1974; BECKER, 1976; DÜWEL, 1977). Eines von 10 weiblichen Kaninchen, die am 7. bis 19. Tag der Gravidität täglich 63 mg/kg KGW Fenbendazol erhalten hatten, abortierte, zwei weitere wiesen am 29. Tag der Gravidität deutliche Implantationsstellen auf, was auf Abort oder Fruchtresorption hinwies (DÜWEL, 1977).

Die Ausscheidung dieses Anthelminthikums erfolgt hauptsächlich mit dem Kot; im Urin können, nebst wenig unveränderter Substanz, mehrere Metaboliten nachgewiesen werden (DÜWEL, 1977). Der Wirkstoff wird bei Ratte, Kaninchen, Schaf und Hund innert 3 bis 7 Tagen eliminiert (BAEDER et al., 1974; BECKER, 1976).

2.3 Hoechst S 76 5453

Es handelt sich um ein basisch substituiertes, leicht wasserlösliches Fenbendazol-Derivat². Mäuse ertragen eine einmalige subkutane Injektion bis zu 0,8 g/kg KGW. Bei Ratten wirken 15 mg/kg KGW embryoletal (Hoechst, persönliche Mitteilung, 1978). Nähere Angaben lagen nicht vor.

2.4 Flubendazol



Flubendazol³ (Methyl-5-(p-fluorobenzoyl)-2-benzimidazol-carbamate) wird nach Angaben des Herstellers von einigen

³ Hersteller: Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgien

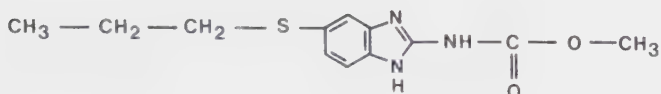
Tierarten (z. B. Schwein) besser vertragen als Mebendazol. Seine Wirksamkeit erstreckt sich vor allem auf Nematoden-Arten (VANPARIJS et al., 1976 b; ROGIERS, 1976; KUTZER, 1978), aber auch gegen larvale Zestoden (THIENPONT et al., 1976; BARANDUN, 1978). Die akute orale LD₅₀ liegt bei Wistar-Ratten, Albino-Mäusen und Meerschweinchen >2,56 g/kg KGW (NIEMEGEREERS, 1974). Nach THIENPONT et al. (1978) vertrugen Wistar-Ratten im chronischen Toxizitätstest während 3 Monaten 100, 400 und 1600 ppm Flubendazol im Futter ohne Störung des Allgemeinbefindens. Eine von 20 Ratten, welche 400 ppm erhalten hatte, verendete in der 6. Behandlungswoche. Histologisch waren keine pathologischen Veränderungen nachweisbar. Beagles, die 6 mal wöchentlich 2,5, 10 und 40 mg/kg KGW Flubendazol während 3 Monaten erhielten, zeigten ein ungestörtes Allgemeinbefinden. Bei der Sektion männlicher Tiere, die 40 mg/kg KGW erhalten hatten, fand man eine kleine Prostata. Die histologischen Untersuchungen aller Organe ergaben jedoch keine Abnormitäten.

Trächtige Wistar-Ratten erhielten vom 6. bis 15. Tag der Gravidität 2,5, 10 und 40 mg/kg KGW; am 22. Tag wurden die Feten durch Kaiserschnitt entwickelt. Neuseeland-Kaninchen erhielten vom 6. bis 18. Tag der Trächtigkeit mit der Sonde täglich 10 bzw. 40 mg/kg KGW verabreicht; am 28. Tag wurden die Feten ebenfalls durch Kaiserschnitt isoliert. Sowohl bei Wistar-Ratten als auch bei Neuseeland-Kaninchen waren weder teratogene noch embryotoxische Effekte feststellbar.

Wurde Flubendazol vom 16. Tag der Gravidität bis an das Ende einer 3-wöchigen Laktationsperiode an Ratten in einer Dosierung von 2,5, 10 und 40 mg/kg KGW und Tag

verabreicht, waren Wurfgrösse, Geburtsgewicht und Überlebensrate aller behandelten Gruppen normal (THIENPONT et al., 1978).

2.5 Albendazol



Albendazol⁴ (Methyl-5-propylthio-2-benzimidazol-carbamat), ein weiteres Benzimidazol-Derivat, ist gegen Nematoden, Zestoden und Trematoden wirksam (Smith Kline Animal Health Products, 1975-1977).

Bei Mäusen ist die akute orale Toxizität gering, d.h. sie ertragen eine Einzeldosis von 3 g/kg KGW ohne Anzeichen von gestörtem Allgemeinbefinden oder Todesfällen. Die orale LD₅₀ beträgt für die Ratte 2,4 g/kg KGW, für Hamster > 10 g/kg KGW (WALKER, 1976 a und b).

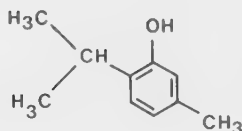
Bei Dosierungen von täglich 2, 10 und 30 mg/kg KGW während 3 Monaten traten bei der Ratte keine Todesfälle auf; männlicher und weiblicher Geschlechtsapparat zeigten keine Veränderungen. Nur bei einzelnen Männchen, die täglich 30 mg/kg erhalten hatten, waren die Leukozytenwerte signifikant erniedrigt (KILLEEN and RAPP, 1975).

Bei peroraler Behandlung gravider Mäuse und Ratten vom 6. bis 15. Tag der Trächtigkeit mit Tagesdosen von 5 - 30 mg/kg KGW konnten keine teratogenen Effekte beobach-

⁴ Hersteller: Smith Kline Animal Health Products, Philadelphia, Pennsylvania, USA

tet werden (Smith Kline Animal Products: Albendazole Technical Manual, 1975-1977).

2.6 Thymol



Thymol (2-Isopropyl-5-methylphenol) kommt im Thymianöl und zahlreichen anderen pflanzlichen Ölen vor (BARD, 1972). Früher wurde es gegen Askariden, Oxyuren und Hakenwürmer beim Menschen eingesetzt (LIST und HÖRHAMMER, 1967). Heute wird vor allem die stark fungizide Wirkung des Thymols bei der Therapie von Pilzkrankungen der Haut ausgenutzt (KUSCHINSKY und LÜLLMANN, 1972). In Form von Palmitinsäure-Thymolester ist es in der Humanmedizin als Thymoloverm^(R)⁵ zur Behandlung der Echinokokkose im Handel. Die orale letale Dosis beim Menschen liegt bei 2 g/kg KGW. Vergiftungserscheinungen wie gastroenteritische Beschwerden, Erbrechen, Schwindel und Kollaps sind nach Tagesdosen von über 4 g bei Erwachsenen nicht selten. Chronische Medikation bedingt Thyreotoxikosen (HAUSCHILD, 1961; LIST und HÖRHAMMER, 1967).

Da über die Wirkung von Thymol-Derivaten gegen larvale Echinokokkose Unklarheit herrscht, wird im folgenden eine ausführliche Darstellung uns zugänglicher Literaturdaten gegeben.

GARCIA (1951) behandelte erstmals 12 erwachsene Patien-

⁵ Hersteller: Heyl & Co., Berlin, Deutschland

ten, die an Befall mit E. granulosus litten, mit Thymollösungen in Jodöl nach folgendem Schema: 3 ml einer 50 %igen öligen Thymollösung (1,5 g Thymol) jeden 2. Tag intramuskulär. Nach 15 Injektionen wurde eine 10-tägige Pause eingelegt, welcher weitere 15 Injektionen folgten. Der Autor wich aber öfters von diesem Schema ab (Tab. 4). Bei 2 von 6 Patienten mit Lungenechinokokkose konnten nach zwei Kuren röntgenologisch keine Echinokokkenblasen mehr gefunden werden. Die restlichen 4 Patienten zeigten nach 2 bis 4 Kuren eine Besserung des Allgemeinbefindens; anhand der Röntgenbilder war eine Verkleinerung der Zysten zu beobachten. Auch bei 6 Patienten mit Leberbefall waren nach 2 Kuren ein Rückgang der Leberschwellung und eine Besserung des Allgemeinzustandes festzustellen.

THIODET und THIODET (1955) behandelten 4 E. granulosus-Patienten mit Jodthymol. Eine Kur umfasste 15 Injektionen à 1,5 g Thymol pro Tag in 3 ml 1 %igem Jodöl mit anschliessender Pause von 10 Tagen. Nach 3 Kuren wies ein Patient eine etwa zur Hälfte verkleinerte Zyste in der Lunge auf, bei einem weiteren Patienten mit ursprünglich kindskopfgrosser Zyste in der stark vergrösserten Leber wurde nach der Therapie eine normale Grösse dieses Organs festgestellt. Bei den restlichen 2 Patienten mit Echinokokkenbefall der Leber und anfänglich gestörtem Allgemeinbefinden waren nach 3 Injektionsserien die klinischen Befunde normal, die Leberschwellung ging zurück. Leider sind die meisten Fälle von THIODET und THIODET (1955) sowie auch von TOCCO (1955), der einen Patienten mit einer Echinokokkenzyste in der Darmbeinschaukel mit Jodthymol behandelte, ungenügend dokumentiert. Erste Zweifel an dieser Therapie äusserten CAROLI und Mitarbeiter (1955). Nach der Methode von GARCIA (1951) behandelten sie einen Patienten mit einer E. granulosus-

Tab. 4: Zusammenstellung von Daten über Echinococcus granulosis-Patienten, die GARCIA (1951) mit öligen Thymollösungen behandelte

Lokalisation *)	Alter des Patienten (Jahre)	Anamnese und röntgenologischer Befund	Behandlung		Befund nach Behandlung
			Dosis pro Injektion	Anzahl Injekt.	Anzahl Kuren
Lunge	23	Haemoptoe, orangengrosser Rundherd	5 ml 30 % Lsg.	30	2
Lunge	29	Haemoptoe, Rundherd 8 cm ø, kleiner diffuser Schatten	5 ml 30 % Lsg.	30	2
Lunge	22	Haemoptoe, Pruritus, orangengrosser Rundherd	5 ml 30 % Lsg.	30	4
Lunge	17	gut abgrenzbarer elliptischer Schatten	25 % Lsg. + 2 ml 50 % Lsg.	15 30	1) 1)
Lunge	14	Husten, dichter ovaler Schatten	2 ml 50 % Lsg.	30	2
Lunge	46	Haemoptoe, gut abgegrenzter Schatten in Herznähe	2 ml 50 % Lsg.	15 30	1) 1)
Leber	35	Ikterus, Urtikaria, vergrösserte Leber	5 ml 30 % Lsg.	30	2
Leber	45	Ikterus, vergrösserte Leber	25 % Lsg.	k.A.	2
Leber	60	rechte Zwerchfellkuppel angehoben, Leberschmerz	30 % Lsg.	k.A.	2
Leber	k.A.	multipler Befall, Fisteln, 4 x operiert	k.A.	k.A.	nach 1 1/2 Monaten gutes Allgemeinbefinden, trockene Fisteln
Leber	k.A.	multipler Befall, vor 4 Jahren operiert, Fisteln	k.A.	20 Tage	gutes Allgemeinbefinden, Fistel geschlossen
Abdomen	k.A.	multipler Befall, sehr schlechtes Allgemeinbefinden	k.A.	i.m., in Zysten	nach 2 Monaten ganzer Prozess abgeschlossen

Abkürzungen: Lsg. = ölige Thymollösung; k.A. = keine Angaben; i.m. = intramuskulär; *) Lokalisation der Echinokokkenblasen

Zyste im Musculus psoas, nachdem nach zwei Operationen immer wieder Rezidive aufgetreten waren. Nach 6 intramuskulären Injektionen à 1 g Thymol pro Tag trat kein Rezidiv mehr auf. Bei weiteren 8 Patienten konnten sie aber keinen Erfolg erzielen. Sie vermuteten, dass diese Therapie nur erfolgreich ist, wenn die Zystenwand bereits vor Behandlungsbeginn Veränderungen aufweist.

WEGMANN und FÜRST (1959) behandelten zwei Patienten mit inoperablem E. multilocularis-Befall der Leber erfolglos nach folgendem Schema: 2 ml 25 %iges Thymol in Olivenöl jeden 2. Tag tief intramuskulär verabreicht. Nach 5 Injektionen erfolgte eine Pause von einer Woche. Insgesamt wurden 5 Injektionsserien durchgeführt. Ein Patient wies nach dieser Behandlung immer noch einen wechselnden Verschlussikterus auf, der zweite Patient verstarb unter dem Bild eines totalen Verschlussikterus.

Auch HANSTEIN (1957) behandelte einen Patienten mit inoperablem E. multilocularis der Leber. Dieser erhielt jeden 2. Tag 1 ml Palmitinsäure-Thymolester (0,37 g Thymol pro Tag) intramuskulär verabreicht. Nach 5 Injektionen wurde ein behandlungsfreies Intervall von 6 bis 14 Tagen eingeschaltet. Der anfänglich nahezu moribunde Patient mit stark vergrößerter Leber, Ikterus und pathologischen Werten der Leberfunktionsproben (Bromthaleintest, Serumbilirubin) war 18 Monate nach Therapiebeginn bei gutem Allgemeinbefinden. Die Werte der Leberfunktionsproben waren wieder normal.

Mit dem Behandlungsschema von GARCIA (1951) oder HANSTEIN (1957) konnte GERMER (1961) bei 3 Patienten mit E. multilocularis-Befall keinen Erfolg erzielen.

Auch BRUMBY (1964) berichtet von Behandlungsversuchen

bei E. multilocularis-Befall der Leber nach der Methode von THIODET und THIODET (1955) oder HANSTEIN (1957). Von 6 Patienten verstarben 4 an den Folgen einer zunehmenden Leberinsuffizienz, ein Patient hatte nach Marsupialisation und Thymolbehandlung unverändert eine fistulierende Echinococcus-Zyste, ein weiterer Patient wurde zur Zeit der Publikation noch behandelt.

In halbjährigen Abständen behandelten WOLFERT und RAU (1972) 5 Patienten mit E. multilocularis-Befall der Leber über mindestens 5 Jahre mit Thymoloverm^(R). Bei 2 anikterischen Patienten vergrößerte sich die Leber ständig, bei 3 ikterischen Personen stellte sich während der Behandlung subjektive und objektive Verschlechterung des Zustandes ein. Ein Patient entwickelte eine Riesenleber, bei einem zweiten verschlechterte sich nach 30 Injektionen der Allgemeinzustand und beim dritten Patienten musste die Behandlung nach 6 Kuren wegen progredientem Ikterus abgebrochen werden. Auch andere Autoren sahen bei weiteren Therapieversuchen mit Palmitinsäure-Thymolester von E. granulosis oder E. multilocularis-Befall keinen günstigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf (DICK, 1968; BUB et al., 1975).

SCHICKER (1976) gibt für 66 mit E. multilocularis befallene Patienten eine 5-Jahresüberlebensrate nach chirurgischer Entfernung des Parasiten von 42,3 % an, nach Chemotherapie mit Thymolpräparaten von 25,9 %, die Zehnjahresraten betragen nach Operation 7,7 %, nach Thymolbehandlung 3,7 %.

Bei der experimentell erzeugten E. multilocularis-Infektion bei Baumwollratten und Albino-Mäusen konnte LUKASHENKO (1962) (zitiert nach KROTOV et al., 1974) keine antiparasitäre Wirkung von Palmitinsäure-Thymol-

ester (Tepal^(R)) feststellen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Angaben über die Wirksamkeit von Thymol bei der Echinokokkose des Menschen widersprüchlich sind und eindeutige Prüfungsergebnisse fehlen. Zugleich wird aus den Literaturangaben deutlich, wie schwierig es ist, die Einzelfälle nach objektivierbaren Kriterien zu beurteilen.

C. MATERIAL UND METHODEN

1. Versuchstiere

Für die Versuche wurden 6 bis 8 Wochen alte Albino-Mäuse⁶ (ICR-Mäuse) und 8 bis 10 Wochen bzw. 6 Monate alte Mongolische Wüstenrennmäuse⁶ (Meriones unguiculatus) beiderlei Geschlechts verwendet. Die Untersuchungen erfolgten an insgesamt 467 Meriones und 189 Mäusen (siehe einzelne Versuche im Abschnitt D.).

Die Tiere wurden in Gruppen zu maximal 10 Individuen in Makrolonkäfigen bei konstanter Temperatur von + 21° C ($\pm$ 1° C) und täglicher Beleuchtungsdauer von 12 Stunden konventionell gehalten. Sie erhielten pelletiertes Mäuse- und Rattenfutter⁷ und Wasser ad libitum (vgl. C. 4.).

⁶ Bezugsquelle: Institut für Zuchthygiene, Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Zürich

⁷ Erhaltungsfutter für Mäuse und Ratten Nr. 890/899, Firma NAFAG Futtermittel AG, Gossau (SG), Schweiz

2. Parasitenstämme

In den Experimenten wurden Tetrathyridien von Mesocestoides corti und Finnen von Echinococcus multilocularis (Stamm B) verwendet. Nähere Angaben über die Herkunft und die Haltung dieser Parasitenstämme finden sich bei ECKERT und POHLENZ (1976) und BARANDUN (1978).

3. Infektion der Versuchstiere

3.1 Mesocestoides corti

Tetrathyridien wurden aus Stammhaltungstieren isoliert, mehrmals in steriler Tyrodelösung gewaschen und intraperitoneal in ICR-Mäuse injiziert (0,1 ml dichtes Tetrathyridiensediment pro Maus).

3.2 Echinococcus multilocularis

Die Infektion der Meriones erfolgte nach der von ECKERT und POHLENZ (1976) und BARANDUN (1978) beschriebenen Transplantationsmethode, wobei den narkotisierten Versuchstieren Finnenstücke von 0,1 bis 0,2 g operativ entweder in die Peritonealhöhle oder in die Subkutis der Nackenhaut implantiert wurden.

Zum Infektionsmodus beim Vitalitätstest siehe C. 5.

4. Wirkstoffe und Applikationsart

Geprüft wurden mehrere Benzimidazol-Derivate und andere Anthelminthika (Tab. 5). Einige Präparate standen in injizierbarer Form zur Verfügung, die meisten wurden in Pulverform

dem konventionellen Mäuse- und Rattenfutter (siehe Fussnote 7) in bestimmten Konzentrationen beigemischt (Druckpelletierung mit Erwärmung auf 50 bis 60° C)⁸. Nach der Pelletierung wurden die Wirkstoffkonzentrationen stichprobenweise überprüft⁹. Die Abweichungen vom Sollwert waren so gering, dass sie vernachlässigt werden konnten. Das medikierte Alleinfutter in Pelletform (Pelletgrösse 10 mm x 10 mm) oder entsprechendes nicht mediziertes Futter stand den Tieren ad libitum zur Verfügung.

5. Versuchsanordnung und Auswertung der Behandlungsergebnisse

5.1 Versuchsanordnung

Die Chemotherapieversuche waren so angeordnet, dass jeweils eine infizierte, unbehandelte Gruppe von Tieren (= Kontrollgruppe) mit einer oder mehreren behandelten Tiergruppen verglichen werden konnte. In den meisten Versuchen wurde eine mit Mebendazol behandelte (Dosis: 500 ppm im Futter) Referenzgruppe mitgeführt (siehe Anhang 1, S. 105).

Bei der Auswertung der Resultate (Abschnitt D.) erschien es vorteilhafter, nicht die Einzelversuche in ihrer ursprünglichen Anordnung darzustellen, sondern die Daten für die verschiedenen Wirkstoffe zusammenzufassen. Aufgrund der Nummer des Experimentes (z.B. ETM 40) ist eine Zuordnung der Versuchsgruppen zu den Einzelexperimenten möglich.

Da bei einigen Versuchsgruppen zahlreiche Tiere vor Versuchsende eingingen oder getötet werden mussten,

⁸ Firma NAFAG Futtermittel AG, Gossau (SG), Schweiz

⁹ Cilag-Chemie AG, Schaffhausen, Schweiz

Tab. 5: In den Versuchen geprüfte Medikamente

Wirkstoff	Charge	Aufbereitung	Dosierung)	Applikation	Nummern der Einzelversuche**)
<u>Mebendazol</u> Reinsubstanz	R 17635 K 2201	medikiertes Alleinfutter	500 ppm	per os ad libitum	ETM 40, 46, 50, 51, 53, 54, 61
<u>Mebenvet (R)</u> 5 %	78 H 18/536	medikiertes Alleinfutter	1000 ppm	per os ad libitum	ETM 61
	76 D 30/217	medikiertes Alleinfutter	400 ppm	per os ad libitum	ETM 53, 54, 55, 56
<u>Vermox (R)</u>	76 D 22/165	2 % Suspension	25 mg/kg**) 50 mg/kg	intraperitoneale Injektion	ETM 55 ETM 44, 48, 50, 51, 52, 55
			100 mg/kg		ETM 44, 52
<u>Fenbendazol</u> Reinsubstanz	OP HL 87	medikiertes Alleinfutter	500 ppm	per os ad libitum	ETM 40
<u>Panacur (R)</u> 4 %	O 74 U 038	medikiertes Alleinfutter	500 ppm	per os ad libitum	ETM 58
S 76 5453		2 % Lösung in physiol. NaCl 2 % Lösung in aq. dest.	50 mg/kg 50 mg/kg	subcutane Injektion intraperitoneale Injektion	ETM 48 ETM 59
<u>Flubendazol</u> Reinsubstanz	ZR 17899 Lot-Nr. B 01/1	medikiertes Alleinfutter	500 ppm	per os ad libitum	ETM 40
<u>Albendazol</u> Reinsubstanz	RCG 8459,17	medikiertes Alleinfutter	500 ppm	per os ad libitum	ETM 50, 51
<u>Thymol</u> Thymoloverm (R)	09642 T 1229	Palmitinsäure-Thymolester	0,03 ml/kg 0,06 ml/kg	intramuskuläre Injekt. intraperitoneale "	ETM 48 ETM 59

*) ppm = mg/kg Futter; **) mg/kg Körpergewicht; ***) siehe Abschnitt D.

ist die statistische Auswertung dieser Gruppen mit Vorsicht zu beurteilen. Ausserdem wurden Tiere, die vor dem 30. Tag p.i. eingegangen, von anderen Tieren stark angefressen oder hochgradig autolytisch waren, nicht in die Versuchsauswertung einbezogen. Ebenfalls nicht einbezogen werden konnten diejenigen Versuchstiere, die nach Therapieende zur Beobachtung der Überlebenszeit herangezogen wurden. Dies ist jeweils aus der Abbildung der Überlebenszeiten ersichtlich.

5.2 Bewertung der Wirksamkeit

Die Wirksamkeit der Medikamente wurde nach folgenden Kriterien bewertet:

bei Tetrathyridien von M. corti

- Parasitenmenge (gemessen in ml)
- Beweglichkeit der Tetrathyridien
- Histologische Struktur der Tetrathyridien in Leberschnitten

Dabei entsprach die Methodik der von ECKERT und POHLENZ (1976) und BARANDUN (1978) beschriebenen, mit folgender Modifikation:

Zur Überprüfung der Lebensfähigkeit der Tetrathyridien von M. corti am Ende des Therapieversuches wurden aus jeder Versuchsgruppe von 3 Tieren je 0,1 ml Tetrathyridien in 10 ml steriler Tyrodelösung mit Antibiotikazusatz (400 I.E. Penicillin-G/ml und 400 mg Streptomycin/ml) über Nacht bei + 38° C inkubiert. Anschließend erfolgte die Vitalitätsprüfung durch mikroskopische Beurteilung der Beweglichkeit von je 100 Tetrathyridien.

bei Metazestoden von E. multilocularis

- Vergleich der Finnengewichte behandelter und unbehandelter Tiere
- Beurteilung der makroskopischen und histologischen Finnenstruktur
- Vitalitätstest durch Transplantation

Auch dabei gelangten bereits beschriebene Methoden (ECKERT und POHLENZ, 1976; BARANDUN, 1978) zur Anwendung mit folgenden Ergänzungen:

- Die histologische Beurteilung des Metazestodengewebes von E. multilocularis richtete sich nach folgenden Kriterien:
 - Beurteilung der Gesamtstruktur: Gewebe aus vielen Einzelbläschen bestehend oder kompakt bzw. unterschiedliche Anteile von beiden.
 - Einzelbläschen:
 - Intakt: Junge Bläschen (nur aus Keimschicht bestehend) und reife Bläschen (aus Keimschicht und PAS-positiver Kutikularschicht bestehend). Keimschicht nicht unterbrochen, ihre Kerne intakt und gut angefärbt. In fertilen Bläschen intakte Protoscolices vorhanden.
 - Geschädigt: Bläschen ganz oder partiell kollabiert. Gefaltete und kollabierte PAS-positive Kutikularschicht. Stellenweise intakte Keimschichtteile oder nur noch einzelne gut angefarbte Kerne. Protoscolices mit unterbrochenem Integument, blasig degeneriertem Parenchym oder ganz zerstört. Freiliegende Haken und Ansammlungen von Kalkkörperchen.

- Zerstört: Keine Bläschen mehr vorhanden. PAS-positive Kutikularschicht gefaltet und kollabiert oder nur noch einzelne Fragmente. Keine Anzeichen von intakten Keimschichtteilen, keine intakt erscheinenden Kerne nachweisbar. Freiliegende Haken und Kalkkörperchen.
- Im Vitalitätstest wurde in verschiedenen Experimenten folgende Abweichung der Technik von BARANDUN (1978) vorgenommen:

Die aus den behandelten Einzeltieren isolierten Finnen wurden in toto oder als Teilstücke der Gesamtmenge in die Peritonealhöhle gekennzeichneteter homologer Empfänger transplantiert (Ausnahme: ETM 40 A). Alle Transplantate wurden gewogen. Dadurch war es möglich, Spender- und Empfängertiere während des gesamten Versuches genau zu identifizieren und ein eventuelles Wachstum der Finnen in jedem Einzelfall zu erfassen.

6. Bestimmung der Mebendazol-Spiegel im Serum von Mäusen

Zu den Untersuchungen über die biologische Verfügbarkeit von Mebendazol wurden Mäuse bzw. Meriones mit 2 %iger Mebendazol-Suspension intraperitoneal behandelt oder sie erhielten medikiertes Alleinfutter. Nähere Angaben darüber sind in der Versuchsbeschreibung enthalten (s. Abschnitt D.). Zu bestimmten Zeitpunkten des Versuches wurden die Versuchstiere mit Äther narkotisiert und entblutet. Die gewonnenen Seren wurden bis zur weiteren Verarbeitung bei - 20° C tiefgefroren aufbewahrt. Diese Seren wurden im Institut für Klinische Pharmakologie der Universität Bern mittels Hochdruckflüssigkeitchromatographie (HPLC) auf

ihren Mebendazolgehalt untersucht (KARLAGANIS et al., 1979; MÜNST et al., 1980).

7. Statistik

Die statistische Überprüfung der Differenzen der Mittelwerte von Finnengewichten und Mebendazol-Spiegeln erfolgte nach logarithmischer Transformation der Einzelwerte mittels t-Test nach Student (CAVALLI-SFORZA, 1969). Diese logarithmische Transformation wurde durchgeführt, um die Messwerte einer Normalverteilung möglichst anzunähern. Signifikante Differenzen wurden bei $p \leq 0,05$ angenommen.

D. VERSUCHE UND ERGEBNISSE

1. Chemotherapieversuche

Bei den im folgenden Abschnitt beschriebenen Versuchen standen folgende Ziele im Vordergrund:

- a) Die Wirksamkeitsprüfung einer parenteralen Therapie mit Benzimidazol-Präparaten bzw. mit einer Thymol-Verbindung auf Metazestoden von M. corti und E. multilocularis und
- b) in Fortsetzung früherer Experimente (BARANDUN, 1978; ECKERT et al., 1978) die Prüfung der Wirksamkeit einer peroralen Langzeittherapie mit verschiedenen Benzimidazol-Derivaten gegen E. multilocularis.

1.1 Versuche mit Tetrathyridien von Mesocestoides corti

In zwei Experimenten wurde die Wirkung injizierbarer Benzimidazol-Derivate und einer Thymolverbindung gegen intraperitoneal gelegene Tetrathyridien von Mesocestoides corti bei 91 weiblichen ICR-Mäusen geprüft (Tabelle 6).

1.1.1 Experiment 1 (ETM 48)

In diesem Versuch sollten Wirkung und Verträglichkeit intraperitonealer Mebendazol-Injektionen, subkutaner Applikationen eines Fenbendazol-Derivates (S 76 5453) und intramuskulärer Palmintinsäure-Thymolester-Injektionen bei 20 intraperitoneal infizierten Mäusen geprüft werden (Tabelle 6). Die Behandlung umfasste 10 Injektionen, beginnend am 7. Tag p.i.; die Sektion aller Tiere erfolgte am 33. Tag p.i.

Ergebnisse

a. Arzneimittelverträglichkeit

Die intraperitonealen Injektionen einer 2 %igen Mebendazol-Suspension (Dosis 50 mg/kg KGW, Menge: 0,0025 ml/g KGW) bereitete den Tieren unmittelbar nach der Applikation abdominalen Schmerz (aufgezoogenes Abdomen, steifer Gang), der jedoch nach 3 bis 4 Stunden aufhörte. Alle 5 Tiere überlebten diese Behandlungsart.

Nach subkutaner Applikation des wasserlöslichen Fenbendazol-Derivates S 76 5453 in einer Dosierung von

Tab. 6: Wirkung von Mebendazol, S 76 5453 und Palmitinsäure-Thymolester auf intraperitoneal gelegene Tetrathyridien von Mesocostoides corti bei ICR-Mäusen
Therapiebeginn 7 Tage p.i.; Sektion 33 Tage p.i. (ETM 48) bzw. 67 Tage p.i. (ETM 55)

Versuch Gruppe	Anzahl Tiere*	Wirkstoff	Appl. art	Dosis	Behandlungs- zeit p.i. (Tage)	Tetrathyridien aus Peritonealhöhle			Histol. Zustand der Tetrathyri- dien in Leber*
						Sediment ml x	Min.-Max.	p Beweglichk. in vitro %	
ETM 48									
I	5/5	Mebendazol	i.p.	50 mg/kg	7.-17. (10)	0,05	0,05	<0,005	---
II	5/5	S 76 5453	s.c.	50 mg/kg	7.-17. (10)	0,11	0,0-0,3	<0,01	++/---
III	5/5	Palmitinsäure Thymolester	i.m.	0,03 ml/kg	7.-17. (10)	0,36	0,2-0,5	n.s.	+++
IV	5/5	Kontrolle				0,42	0,2-0,5	-	+++
ETM 55									
I	11/11	Mebendazol	p.o.	400 ppm	7.-27. (20)	0,16	0,08-0,3	<0,005	---
II	10/0	Mebendazol	i.p.	50 mg/kg	7.-12. (5)				
III	10/0	Mebendazol	i.p.	50 mg/kg	7.-17. (10)				
IV	10/0	Mebendazol	i.p.	25 mg/kg	7.-12. (5)				
V	10/0	Mebendazol	i.p.	25 mg/kg	7.-17. (10)				
VI	10/8	Infizierte Kontrolle				0,66	0,1-1,0	99	+++
VII	10/10	nicht infi- zierte Kon- trolle				-	-	-	

*Beginn/Ende; i.p. = intraperitoneal; s.c. = subkutan; p.o. = per os; +: intakte Tetrathyridien in der Leber;
-: geschädigte oder abgebaute Tetrathyridien in der Leber; p = Irrtumswahrscheinlichkeit der Differenzen der Sedimentmengen zwischen behandelten und unbehandelten Gruppen

50 mg/kg KGW als 2 %ige Lösung in physiologischer Kochsalzlösung (Menge: 0,0025 ml/g KGW) traten bei allen 5 Tieren an der Injektionsstelle subkutane Abszesse auf.

Die intramuskulären Palmitinsäure-Thymolester-Injektionen in einer Dosierung von 0,03 ml/kg KGW wurden von allen 5 Tieren gut vertragen.

b. Wirksamkeit

b.1. Mebendazol

Die Zahlenwerte (Tabelle 6) lassen erkennen, dass eine 10-tägige intraperitoneale Mebendazol-Applikation zu einer hochsignifikanten Verminderung des Volumens der Parasitenmenge führte, verglichen mit unbehandelten Kontrolltieren.

In den behandelten Tieren klebten weissliche Arzneimittelnrückstände an Peritoneum und Darmkonvolut. Die Tetrathyridien waren zu gelblichen, stecknadelpkopfgrossen bis erbsengrossen Massen verklumpt. Im Vitalitätstest erwiesen sich diese Metazestoden als unbeweglich und degeneriert. In histologischen Leberschnittpräparaten waren alle Tetrathyridien zerstört und ihre Bohrgänge im Lebergewebe bindegewebig repariert.

Die Lebergewichte der behandelten Mäuse waren signifikant geringer als die der nicht behandelten Kontrollen (Abb. 1).

Abb. 1 Lebergewichte intraperitoneal mit Tetrathyridien von M. corti infizierter ICR – Mäuse nach 10-tägiger parenteraler Behandlung mit

Mebendazol, S765453 und Palmitinsäure-Thymolester. (ETM 48)

Therapiebeginn: 7 Tage p.i.

Sektion: 33 Tage p.i.

Kontrolle

2% Mebendazol-Suspension
50 mg / kg i.p.

S765453 2% Lsg.
50 mg / kg s.c.

Thymoloverm (R)
0,03 ml / kg i.m.

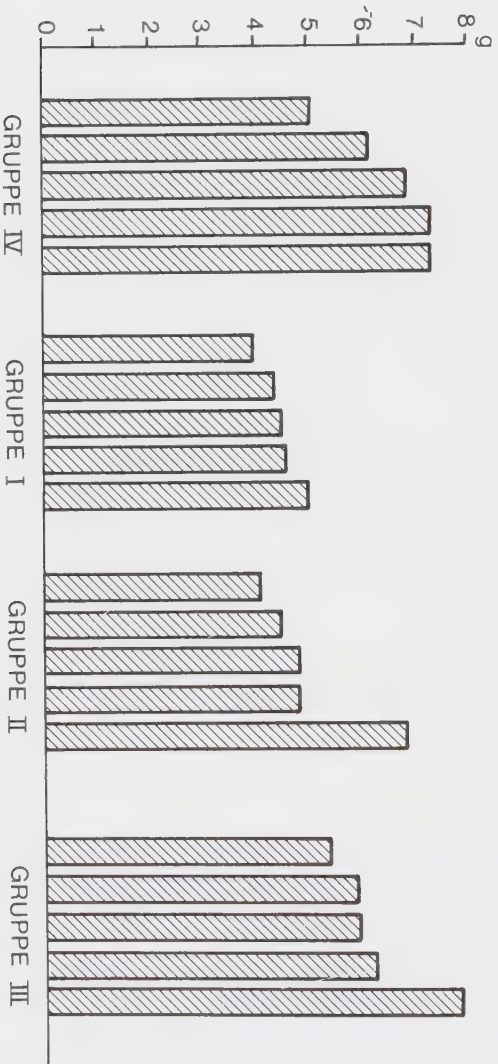
$\bar{x}$ = 5
Min. = 6,6
Max. = 5,1

$\bar{x}$ = 5
Min. = 4,5
Max. = 5,0
 $p < 0,0025$

$\bar{x}$ = 5
Min. = 5,0
Max. = 4,1
 $p < 0,025$

$\bar{x}$ = 6,2
Min. = 5,4
Max. = 7,8
 $p = n.s.$

Lebergewichte d. Einzeltiere



b. 2. S 76 5453

Die Behandlung mit S 76 5453 führte zwar zu einer signifikanten Verminderung der Tetrathyridienmenge in der Peritonealhöhle um 74 %, doch waren 81 % der Parasiten in vitro beweglich (Tabelle 6). Histologisch waren in Leberschnitten rund 60 % intakte Tetrathyridien nachweisbar neben degenerierten und zerstörten.

Die Lebergewichte der behandelten Tiere waren signifikant niedriger als bei den Kontrollen (Abb. 1).

b. 3. Thymol

Die Thymolbehandlung hatte - im Vergleich zu den Kontrollen - keinen Einfluss auf das Volumen, die Beweglichkeit oder die histologische Struktur der Tetrathyridien (Tabelle 6). Auch zwischen den Lebergewichten der Thymol-behandelten Mäuse (5,4 bis 7,8 g) und denen der Kontrollen (5,1 bis 7,3 g) bestand kein signifikanter Unterschied (Abb. 1).

1.1.2 Experiment 2 (ETM 55)

Ziel dieses Versuches war, die Wirkung von Mebendazol bei intraperitonealer Applikation mit der bei peroraler Verabreichung zu vergleichen (Tabelle 6). Die Untersuchungen erfolgten an insgesamt 71 weiblichen ICR-Mäusen.

a. Verträglichkeit

Bereits am 2. Behandlungstag waren die mit 25 bzw.

50 mg/kg KGW Mebendazol intraperitoneal behandelten Tiere matt und hatten ein struppiges Fell. In den folgenden Tagen verschlechterte sich ihr Allgemeinbefinden stark und am 5. Tag gingen aus den mit 50 mg/kg KGW behandelten Gruppen bereits je 4 Tiere ein. Am folgenden Tag verendeten aus allen intraperitoneal behandelten Gruppen je 3 Tiere. Wegen des schlechten Zustandes der Tiere wurde der Versuch mit der intraperitonealen Therapie zu diesem Zeitpunkt ohne Auswertung abgebrochen. Die peroral behandelten Tiere zeigten dagegen gutes Allgemeinbefinden; das Experiment konnte planmässig fortgesetzt werden.

b. Wirksamkeit

Wie oben erwähnt, konnten die Versuche zur intraperitonealen Mebendazol-Therapie nicht ausgewertet werden.

Die perorale 20-tägige Behandlung mit Mebendazol führte zu einer Reduktion des Parasitenvolumens um 76 % und zu einer durch den Vitalitätstest und die histologische Leberuntersuchung nachgewiesenen Abtötung und Destruktion der Tetrathyridien (Tabelle 6).

Die Lebergewichte der nicht infizierten Kontrollmäuse schwankten zwischen 2,2 bis 3,2 g, die der infizierten Kontrollen zwischen 4,3 bis 5,7 g und die der peroral behandelten Mäuse zwischen 2,8 bis 4,3 g (Abb. 2).

Aus den Experimenten 1 und 2 geht hervor, dass die

Abb. 2 **Lebergewichte intraperitoneal mit Tetrathyridien von M.corti infizierter ICR - Mäuse nach 20-tägiger Mebendazol - Behandlung (ETM 55).**

Therapiebeginn: 7 Tage p.i.

Sektion: 67 Tage p.i.

Kontrolle

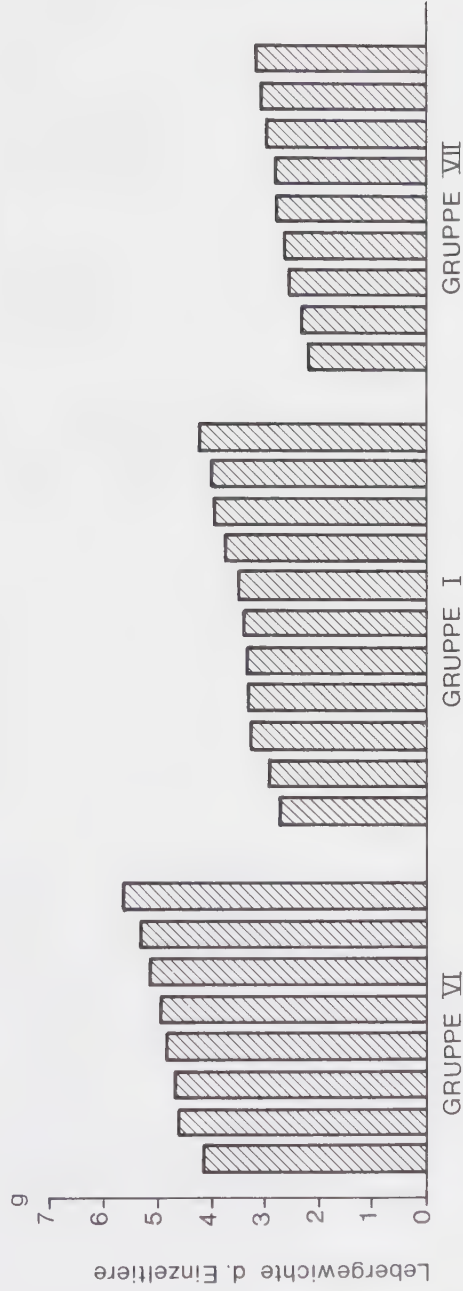
$n = 8$
 $\bar{x} = 5,0$
 $\text{Min.} = 4,2$
 $\text{Max.} = 5,7$

Mebendazol 400 ppm

$n = 11$
 $\bar{x} = 3,5$
 $\text{Min.} = 2,8$
 $\text{Max.} = 4,3$
 $p < 0,0005$

Nicht infizierte Kontrolle

$n = 9$
 $\bar{x} = 2,7$
 $\text{Min.} = 2,2$
 $\text{Max.} = 3,2$
 $p < 0,0005$



Lebergewichte infolge des Parasitenbefalles zunehmen. Bei wirksamer Behandlung ist diese Gewichtszunahme weniger ausgeprägt.

1.2 Versuche mit Metazestoden von Echinococcus multilocularis

1.2.1 Perorale Langzeittherapie mit Benzimidazol-Derivaten

In verschiedenen Experimenten wurde die Wirkung von Albendazol, Fenbendazol, Flubendazol und Mebendazol auf Larvalstadien von E. multilocularis bei künstlich infizierten Meriones geprüft. Die Behandlung dauerte 60 bis 300 Tage; die Sektion erfolgte (falls nicht anders aufgeführt) 10 Tage nach Therapieende.

1.2.1.1 Therapie mit Albendazol (Tabelle 7)

Die Wirkung dieses Anthelminthikums auf intraperitonealen E. multilocularis-Befall wurde in zwei Experimenten bei 39 Meriones geprüft. Die 60-tägige Behandlung mit 500 ppm Wirkstoff im Futter begann am 7. bzw. 40. Tag p.i. Die Sektionen erfolgten am 77. bzw. 118. Tag p.i. (= 10 bzw. 18 Tage nach Therapieende).

Arzneimittelverträglichkeit und Überlebensrate der Tiere

Die 60-tägige Behandlung mit Albendazol wurde von allen Tieren gut vertragen. Es traten keine Störungen des Allgemeinbefindens auf. Von 19 infizierten

Kontrolltieren gingen in beiden Experimenten 16 ein; sie enthielten grosse Finnenkonglomerate (Tabelle 7). Von den 20 behandelten Meriones verendete dagegen nur 1 Tier.

Finnengewichte und -struktur

Finnen aus Tieren, die mit Albendazol ab dem 7. Tag p.i. behandelt worden waren, wiesen eine glatte Oberfläche auf, sie waren sehr klein und gelblich verfärbt. Verglichen mit der Kontrollgruppe waren die Finnengewichte signifikant erniedrigt (Tabelle 7).

Die Finnen der nicht behandelten Kontrolltiere wiesen makroskopisch die übliche Struktur auf. Sie waren weisslich und hatten zahlreiche stecknadelkopfgrosse, mit Flüssigkeit gefüllte Bläschen an der Oberfläche.

Tiere, die ab dem 40. Tag p.i. behandelt worden waren, beherbergten zum Zeitpunkt der Sektion erbsengrosse, gelbliche Finnen, an deren Oberfläche sich flüssigkeitsgefüllte Bläschen vorwölbten. Das Gewicht der Finnenmasse war durchschnittlich 94 % geringer als bei den Kontrolltieren (Tabelle 7). Histologisch wiesen die Finnen der behandelten Tiere am 18. Tag nach Therapieende eine wabige Struktur auf, bedingt durch zahlreiche junge und ältere Bläschen, die keine Protoscolices enthielten. Die nicht behandelten Kontrolltiere beherbergten vorwiegend fertile Finnen.

Vitalitätstest durch Transplantation

Zehn Tage nach Therapieende wurden aus 9 Meriones, die ab dem 7. Tag p.i. behandelt worden waren (ETM 50), die Finnen entnommen. Das aus den Einzeltieren stammende Material wurde in toto in je ein helminthenfreies homologes Versuchstier intraperitoneal transplantiert.

Von 6 unbehandelten Kontrolltieren wurde je 0,1 g Metazestodengewebe transplantiert. Die Sektion bei der Gruppen erfolgte nach 160 Tagen.

Wie aus Tabelle 8 hervorgeht, wuchsen die Finnen aus behandelten Meriones in 8 von 9 Fällen zu beträchtlichen Konglomeraten heran, obwohl die zur Transplantation verwendeten Gewebemengen meist sehr klein waren. Auch bei den Transplantaten aus den Kontrolltieren war ein deutliches Wachstum festzustellen.

Im Versuch ETM 51 erfolgte kein Vitalitätstest.

Tab. 7: Wirkung einer 7 bzw. 40 Tage p.i. einsetzenden, 60-tägigen Behandlung mit Albendazol (500 ppm im Futter) gegen intraperitoneal gelegene Metazestoden von E. multilocularis bei Meriones.

Sektion: ETM 50, 77 Tage p.i.; ETM 51, 118 Tage p.i.

Versuch Gruppe	Anzahl Tiere total° Überlebende*	Behandlungszeit p.i. (Tage)	Finnengewicht in g Tierzahl $\bar{x}$ Min.-Max.	Reduktion FG in %	p
<u>ETM 50</u>					
III	10	7. - 67. (60)	10 0,06 0 - 0,3	99,5	<0,0005
IV	10	Kontrolle	10 13,2 5,8-24,5	-	-
<u>ETM 51</u>					
III	10	40. -100. (60)	10 0,6 0,1- 1,3	93,0	<0,0025
IV	9	Kontrolle	8 8,4 0,2-26,2	-	-

°) Anzahl Tiere bei Versuchsbeginn

*) Anzahl überlebende Tiere bei Versuchsende

Tab. 8: Vitalitätstest: Entwicklung der Finnen von E. multilocularis nach 60-tägiger peroraler Albendazoltherapie in der Peritonealhöhle homologer Empfängertiere.

Dauer 160 Tage

Versuch Gruppe	Wirkstoff	Finnengewichte bei Sektion der: Spender*) Empfänger 77 Tage p.i. 160 Tage p.i.		Finnen in Empfängern: Proliferation**) makroskop. histol.	
ETM 50 A					
III	Albendazol	326 mg	10,8 g	ja	ja
		51 mg	20,0 g	ja	ja
		47 mg	16,7 g	ja	ja
		34 mg	15,5 g	ja	ja
		32 mg	0,135 g	ja	
		29 mg	16,6 g	ja	ja
		26 mg	0,007 g	nein	nein
		25 mg	1,3 g	ja	ja
	20 mg	8,6 g	ja	ja	
IV	Kontrolle	100 mg	16,9 g	ja	ja
			16,0 g		
			12,0 g		
			10,0 g		
			9,3 g		
			8,4 g		

*) Transplantation: 1 Gewebstück aus 1 Spender des Versuches ETM 50 übertragen auf 1 homologen Empfänger im Versuch ETM 50 A

**) makroskopisch: Oberflächl. Bläschen sichtbar
histologisch: Bläschen mit intakter Keimschicht

Abb. 3 Einfluss einer 65-tägigen Fenbendazol - Behandlung (500 ppm im Futter) auf die Überlebenszeit von Meriones und deren intraperitonealen E. multilocularis- Befall (ETM 58).

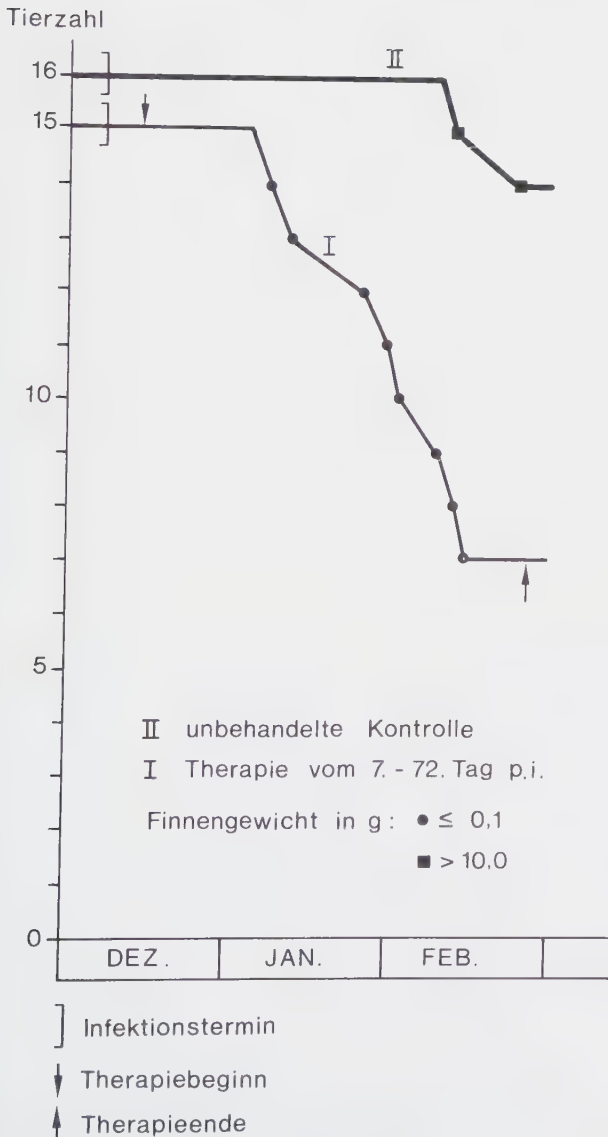
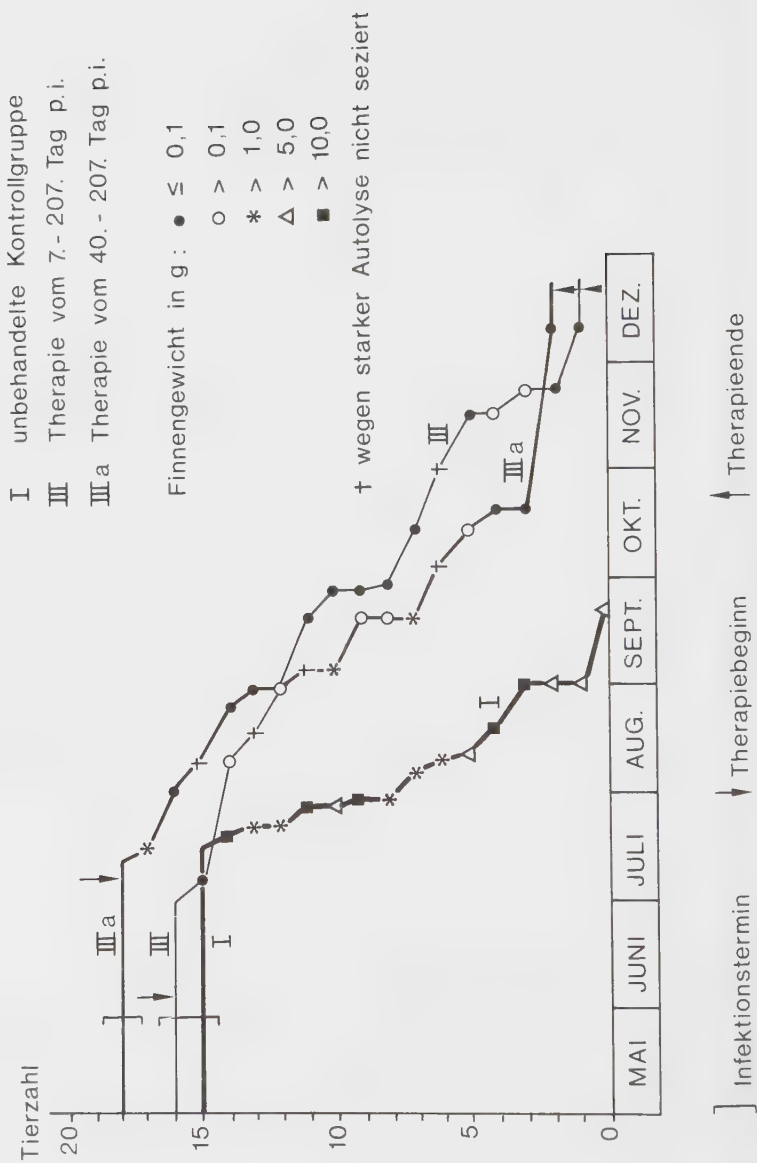


Abb. 4 Einfluss der Langzeittherapie mit Fenbendazol (500 ppm im Futter) auf die Überlebenszeiten von Meriones und auf deren intraperitonealen E. multilocularis - Befall (ETM 40).



1.2.1.2 Therapie mit Fenbendazol

In zwei Experimenten wurde der Effekt einer 65-, 167- bzw. 200-tägigen Fenbendazol-Behandlung gegen Metazestoden von E. multilocularis bei 80 Tieren geprüft. Die intraperitoneal infizierten Meriones erhielten ab dem 7. bzw. 40. Tag p.i. ein mit 500 ppm Fenbendazol medikiertes Futter ad libitum. Die Sektion der überlebenden Tiere erfolgte am 82. bzw. 207. Tag p.i. (= 10 Tage nach Therapieende bzw. bei Therapieende).

Arzneimittelverträglichkeit und Überlebensrate der Tiere

Die mit Fenbendazol behandelten Tiere der ab 7. bzw. 40. Tag p.i. behandelten Gruppen zeigten etwa ab dem 25. Tag nach Therapiebeginn struppiges Fell, sie magerten stark ab und waren apathisch; zahlreiche Tiere mussten frühzeitig getötet werden oder gingen ein. Diese bereits sehr früh eintretenden, starken Störungen des Allgemeinbefindens dürften vermutlich auf toxische Wirkungen des Medikamentes in dieser Dosierung zurückzuführen sein; die nicht behandelten infizierten Kontrolltiere waren zu diesem Zeitpunkt bei gutem Allgemeinbefinden. Bei der 65-tägigen Fenbendazol-Behandlung, beginnend am 7. Tag p.i., überlebten von 15 Tieren nur 7 bis zum Versuchsende. Die ersten Todesfälle traten in der 4. Behandlungswoche auf. Dagegen verstarben von 16 unbehandelten, aber infizierten Kontrolltieren nur 2 bis zum Versuchsende an den Folgen des massiven Parasitenbefalls.

Bei einer Behandlungsdauer von 167 bzw. 200 Tagen überlebten 2 von 18 bzw. 1 von 16 Meriones bis zum Ende des Versuches (Abb. 3 und 4). Die Finnengewichte der Tiere betrugen in der Mehrzahl der Fälle weniger als 1,0 g, so dass auch hier (nebst der normalen Sterberate während 200 Tagen) Unverträglichkeiten des Wirkstoffes als Todesursache angenommen werden dürfen. Alle Kontrolltiere waren bereits während des Versuches an den Folgen des Parasitenbefalles gestorben. Die Fenbendazol-Therapie hat demnach - trotz möglicher toxischer Nebenwirkungen - eine gewisse Verlängerung der Überlebenszeit eines Teiles der Tiere bewirkt. Die vor Therapieende verendeten Tiere wurden zum Teil in die Auswertung der Finnengewichte einbezogen (Tabelle 9). Diese Daten sind daher mit Vorsicht zu interpretieren.

Finnengewichte und -struktur

In beiden Experimenten proliferierten die Finnen der Kontrolltiere erwartungsgemäss (Tabelle 9) und wiesen viele fertile Einzelbläschen auf. Bei 65 bzw. 200 Tage mit Fenbendazol behandelten Tieren war die Finnenmasse um durchschnittlich 95 bis 99 % geringer als bei den Kontrolltieren (Tabelle 9). Nach der 65-tägigen Behandlung war histologisch bei 4 von 15 Tieren kein intaktes Metazestodengewebe mehr nachweisbar. Die restlichen 11 Meriones wiesen aber Finnen mit einzelnen intakten Kernen der Keimschicht oder sogar intakte Bläschen auf.

Auch nach einer Behandlung vom 40. bis 207. Tag p.i. konnten bei Therapieende bei 11 von 13 Tieren Finnen mit jungen Echinokokken-Bläschen nachgewiesen werden. Hingegen waren nach der 200-tägigen Behandlung keinem Tier intakte Keimschichtteile oder Kerne der Keimschicht nachweisbar.

Tab. 9: Wirkung von Fenbendazol (500 ppm im Futter) auf intraperitoneal gelegene Finnen von E. multilocularis bei Meriones.
Sektion: ETM 58, 82 Tage p.i.; ETM 40, 207 Tage p.i.

Versuch Gruppe	Anzahl Tiere total*) Überlebende*)	Behandlungszeit p.i. (Tage)	Finnengewicht in g Tierzahl $\bar{x}$ Min.-Max.	Reduktion FG in % **)	p
<u>ETM 58</u>					
I	15 7	7. - 72. (65)	15 0,07 0,03- 0,12	99,0	<0,0005
II	16 14	Kontrolle	16 6,8 0,1 -26,7	-	-
<u>ETM 40</u>					
IIIA	18 2	40. -207. (167)	15 0,5 0 - 1,6	95,0	<0,0005
III	16 1	7. -207. (200)	14 0,2 0 - 0,7	97,3	<0,0005
I	15 0	Kontrolle	15 9,1 1,8 -21,6	-	-

o) Anzahl Tiere bei Versuchsbeginn

*) Anzahl überlebende Tiere bei Versuchsende

**) siehe Anmerkung S. 41

Vitalitätstest durch Transplantation

Da zahlreiche Tiere vor Versuchsende eingingen, konnten Transplantationsexperimente nur in beschränktem Ausmass durchgeführt werden. Im Experiment ETM 58 wurden 10 Tage nach Abschluss einer 65-tägigen Therapie die Finnen aus 7 Meriones entnommen und nach Entfernen eines kleinen Stückes für histologische Zwecke einzeln intraperitoneal in Meriones transplantiert. Nach 70 Tagen wurden die Tiere seziiert (Tabelle 10). Bei 6 von 7 Finnen konnte bereits makroskopisch erneutes Wachstum festgestellt werden, da sich an der Oberfläche der Konglomerate flüssigkeitsgefüllte, kleine Bläschen vorwölbten. Die Transplantate, die ursprünglich nur einige Milligramm schwer waren (Tabelle 10), erreichten beträchtliche Gewichte. Sechs Tiere beherbergten fertile Finnen; bei einem Tier konnten keine intakten Keimschichtteile oder intakten Kerne der Keimschicht nachgewiesen werden.

Da im Experiment ETM 40 am Ende der 167-tägigen Behandlung nur noch 2 Tiere am Leben waren, wurden die aus ihnen isolierten Finnen in Teilstücken von ca. 100 mg in 4 helminthenfreie Meriones übertragen. In 3 von 4 Fällen konnte innert 344 Tagen sowohl makroskopisch als auch histologisch ein erneutes Wachstum der Finnenstücke festgestellt werden (Tabelle 11).

Nach der 200-tägigen Therapie wurde von dem einzigen überlebenden Tier Finnenmaterial in 3 Empfängertiere transplantiert. Nach 344 Tagen konnte nur bei einem Tier ein etwa stecknadelkopfgrosses Konglomerat gefunden werden (Tabelle 11). Histologisch waren aber keine Anzeichen von überlebendem Echinokokken-Gewebe nachweisbar.

Tab. 10: Vitalitätstest: Entwicklung der Finnen von E. multilocularis nach 65-tägiger peroraler Fenbendazoltherapie in der Peritonealhöhle homologer Empfängertiere.

Dauer 70 Tage

Versuch Gruppe	Wirkstoff	Finnengewichte bei der Sektion der:			Finnen in Empfängern:	
		Spender*)		Empfänger	Proliferation**) makrosk. histol.	
		82 Tage p.i.		70 Tage p.i.		
		total	transpl.			
<u>ETM 58 A</u>						
I	Fenbendazol	122 mg	93 mg	4,2 g	ja	ja
		87 mg	74 mg	3,0 g		
		104 mg	73 mg	3,9 g		
		82 mg	57 mg	14,8 g		
		44 mg	31 mg	1,7 g		
		36 mg	25 mg	4,7 g		
		61 mg	45 mg	0,3 g	nein	nein
II	Kontrolle		100 mg	17,4 g	ja	ja
				15,6 g		
				14,7 g		
				4,9 g		
				3,6 g		
				2,9 g		
				2,1 g		

*) und **) s. Fussnote Tab. 8

Tab. 11: Vitalitätstest: Entwicklung der Finnen von E. multilocularis nach 167- bzw. 200-tägiger peroraler Fenbendazoltherapie in der Peritonealhöhle homologer Empfängertiere.

Dauer 344 Tage

Versuch Gruppe	Anzahl Tiere		Anzahl Empfängertiere mit Finnengewichten von:				
	Spender	Empfänger	<0,1 g	≥0,1 g	≥1,0 g	≥10,0 g	negativ
ETM 40 A							
III a	2	4	-	1	2	-	1
III	1	3	1	-	-	-	2

III a = 167 Tage behandelt

III = 200 Tage behandelt

1.2.1.3 Therapie mit Flubendazol

Da bereits in früheren Versuchen (BARANDUN, 1978) eine ausgeprägte Wirkung von Flubendazol auf Finnen von E. multilocularis beobachtet worden war, sollte der Effekt einer Langzeittherapie von 167 bzw. 200 Tagen Dauer geprüft und mit dem von Mebendazol und Fenbendazol verglichen werden. Die Versuchstiere, 48 intraperitoneal infizierte Wüstenrennmäuse, erhielten ab dem 7. bzw. 40. Tag p.i. ein mit 500 ppm Flubendazol medikiertes Futter; die Sektion erfolgte am 207. Tag p.i. (= bei Therapieende).

Arzneimittelverträglichkeit und Überlebensrate der Tiere

Bei der 200-tägigen Behandlung, beginnend am 7. Tag p.i., verstarben 4 von 18 Tieren bis zum Versuchsende. Nach

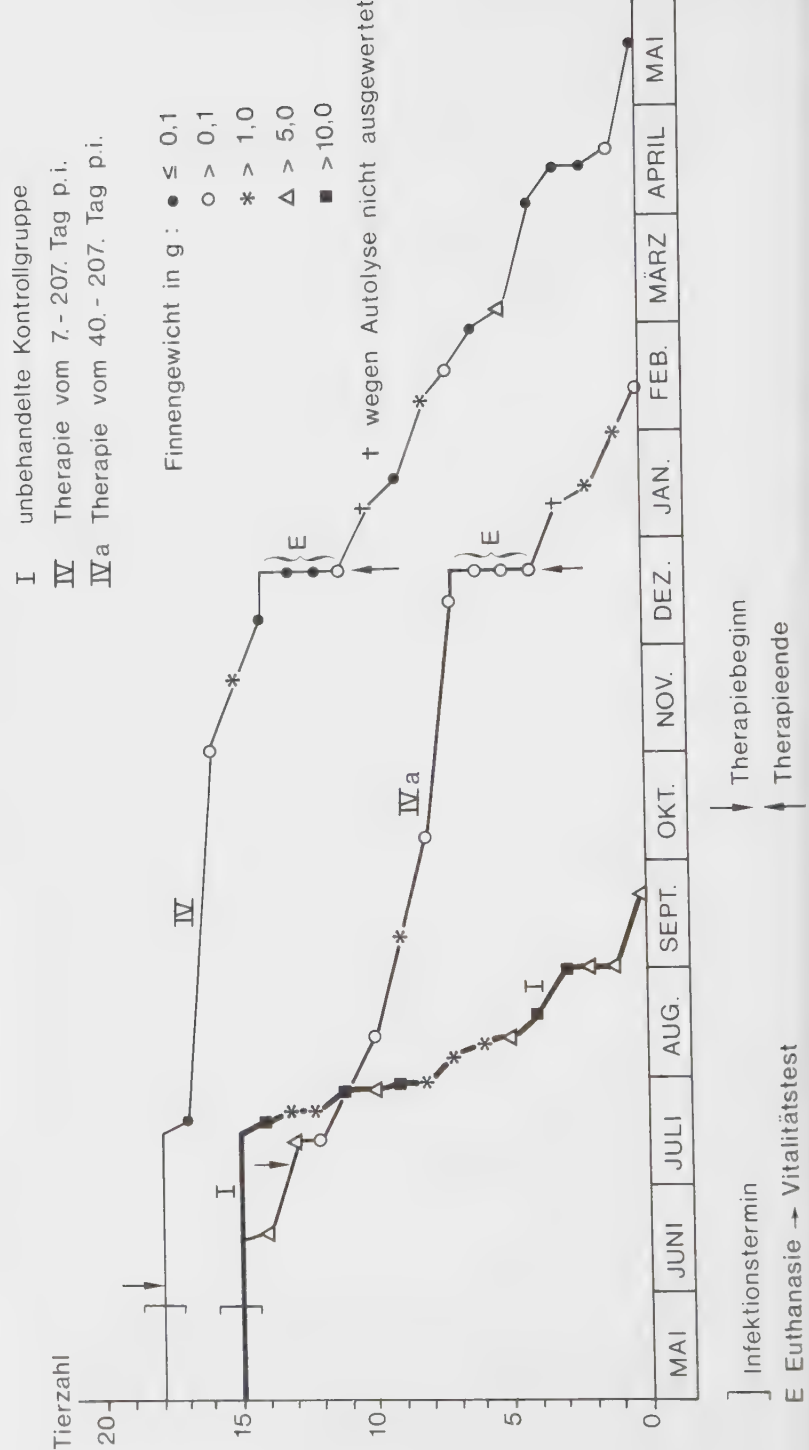
der 167-tägigen, am 40. Tag p.i. beginnenden Behandlung waren von ursprünglich 15 Meriones bei Versuchsende noch 7 am Leben (ein Tier verendete in der postoperativen Phase vor Behandlungsbeginn) (Abb. 5). Alle unbehandelten Kontrolltiere starben innerhalb von 4 Monaten nach Versuchsbeginn.

Finnengewichte und -struktur

Die Finnen der Kontrolltiere waren zu grossen Konglomeraten mit einem Durchschnittsgewicht von 9,1 g und der üblichen makroskopischen Struktur herangewachsen. Histologisch handelte es sich um junges, azephales oder fertiles Echinokokkengewebe.

Dagegen lag das durchschnittliche Finnengewicht nach 200-tägiger Behandlung mit Flubendazol (Tabelle 12) bei 0,3 g. Bei allen Tieren war jedoch histologisch intaktes Parasitengewebe innerhalb geschädigter Anteile nachweisbar. Setzte die Behandlung erst am 40. Tag p.i. ein, so betrug das mittlere Finnengewicht 1,6 g (Tabelle 12).

Abb. 5 Einfluss der Langzeittherapie mit Flubendazol (500 ppm im Futter) auf die Überlebenszeiten von Meriones und deren intraperitonealen E. multilocularis-Befall (ETM 40)



Tab. 12: Wirkung einer 167- bzw. 200-tägigen peroralen Flubendazol-Behandlung (500 ppm im Futter) auf intraperitoneal gelegene Finnen von E. multilocularis bei Meriones.

Sektion: 207 Tage p.i.

Versuch Gruppe	Anzahl Tiere total ^{o)}	Überlebende [*]	Behandlungszeit p.i. (Tage)	Finngewicht (FG) in g Tierzahl $\bar{x}$ Min.-Max.	Reduktion FG in % ^{**}	p
<u>ETM 40</u>						
IVa	15	7	40. - 207. (167)	10 1,6 0,2 - 8,5	82,9	>0,0005
IV	18	14	7. - 207. (200)	7 0,3 0 - 1,4	96,6	>0,0005
I	15	0	Kontrolle	15 9,1 1,8 -21,6	-	-

^{o)} Anzahl Tiere bei Versuchsbeginn

^{*}) Anzahl überlebende Tiere bei Versuchsende

^{**)} siehe Anmerkung S. 41

Tab. 13: Histologische Struktur der Finnen von E. multilocularis bei Meriones unter dem Einfluss von Flubenadazol zu verschiedenen Zeitpunkten der Behandlung bzw. ohne Behandlung.

Versuch Gruppe	Therapie- beginn p.i.	Tage nach Therapie- beginn (p.i.)	Anzahl unter- suchter Tiere	Finnenstruktur						Keimschicht		
				ProtoSCO- lices		Bläschen reif		jung				i.
i.	g.	i.	k.									
ETM 40												
IV	7	46 (53)	1	-	-	+	++	-	+	-	-	++
		152 (159)	1	-	-	-	+++	++	++	-	-	+++
		173 (180)	1	-	-	-	+++	++	++	-	-	+++
		188 (195)	1	-	-	-	+++	++	++	-	-	+++
IVa	40	vor (28)	1	-	-	-	-	+++	+++	-	-	-
		6 (46)	1	+++	-	+++	-	-	+++	-	-	-
		7 (47)	1	++	+	++	-	+	+++	-	-	-
		20 (60)	1	++	+	++	-	-	+++	-	-	-
		37 (77)	1	-	-	+	++	+	++	+	-	-
		65 (105)	1	-	-	-	++	+	+	++	+	+
		93 (133)	1	-	-	-	+++	+	+	+	+	+
		159 (199)	1	-	-	-	+++	+	+	+	+	+
		167 (207)	1	-	-	-	-	+	+	+	+	+
		167 (207)	1	-	-	-	-	+	+	+	+	+
		167 (207)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
		I	Kontrolle	(52)	1	+	-	+	-	++	+++	-
(54)	1			+	-	++	+	+	+++	-	-	-
(55)	1			+	-	++	-	++	+++	-	-	-
(60)	1			++	-	+++	+	++	+++	-	-	-
(60)	1			+	-	++	++	++	+++	-	-	-
(62)	1			-	-	+	-	+++	+++	-	-	-
(62)	1			++	-	+++	+	++	+++	-	-	-
(70)	1			+	-	++	-	++	+++	-	-	-
(74)	1			++	-	++	-	++	+++	-	-	-
(75)	1			+++	-	+++	-	++	+++	-	-	-
(82)	1			+	-	+	-	++	+++	-	-	-
(96)	1			+++	-	++	-	++	+++	-	-	-
(96)	1			+++	-	+++	-	++	+++	-	-	-
(96)	1			+	-	+	-	+	+++	-	-	-
(117)	1			+++	-	+++	+	++	+++	-	-	-

Abkürzungen: i. = intakt; g. = geschädigt; k. = kollabiert; f. = fragmentarisch;
z. = zerstört; + = vorhanden; - = nicht nachweisbar

Aus der Tabelle 13 ist ersichtlich, dass bereits nach einer 7-tägigen Flubendazol-Behandlung erste Schäden an *Protoscolices* nachweisbar sind. Am 37. Behandlungstag sind alle *Protoscolices* zerstört. Jedoch überleben während der 167- bzw. 200-tägigen Therapie immer wieder einzelne intakte junge Bläschen inmitten nekrotischer Herde.

Bei den Finnen der Kontrolltiere handelte es sich (mit einer Ausnahme) um fertiles Metazestodengewebe (Abb. 6).

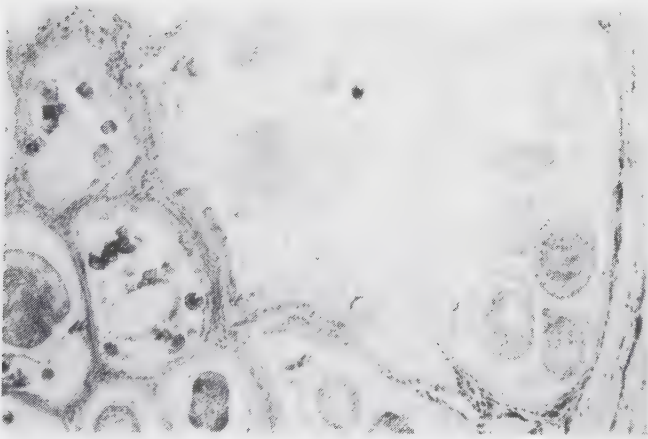


Abb. 6: Fertiles Finnengewebe von *E. multilocularis* aus nicht behandeltem Kontrolltier
75 Tage p.i.
Reife Bläschen mit *Protoscolices* und
Kalkkörperchen.

Vitalitätstest durch Transplantation

Bei Versuchsende waren im Experiment ETM 40 von insgesamt 18 Meriones nach 200 Tagen Behandlung mit Flubendazol noch 14 am Leben (Abb. 5, IV). Davon wurden 3 für den Vitalitätstest getötet, die restlichen 11 blieben ohne Behandlung unter Beobachtung.

Nur bei 4 dieser Tiere konnte 148 Tage nach Therapieende Finnengewebe gefunden werden; die Finnen von 2 Tieren enthielten keine intakten Keimschichtteile oder -kerne (ein Tier wurde wegen Autolyse nicht ausgewertet). Die restlichen 2 Tiere beherbergten aktives Finnengewebe.

Nach 167-tägiger Behandlung waren bei Versuchsende von ursprünglich 15 Tieren noch 7 am Leben (Abb. 5, IVa). Davon wurden 3 Tiere für den Vitalitätstest getötet, die übrigen 4 wurden ohne Behandlung weitergehalten. Innerhalb 52 Tagen verstarben alle 4 Meriones. Das behandelte Finnengewebe war bei 3 Tieren zu reifen, azephalen Bläschen herangewachsen (das 4. Tier konnte wegen Autolyse nicht ausgewertet werden).

Direkt nach Beendigung der Behandlung von 167 bzw. 200 Tagen Dauer wurde Finnenmaterial von je 3 behandelten Tieren auf 5 bzw. 4 Meriones intraperitoneal transplantiert. Innerhalb von 344 Tagen wuchs die Mehrheit der behandelten Metazestoden zu kleineren oder grösseren Konglomeraten heran (Tabelle 14). Die Transplantate aus 200 Tage behandelten Meriones wiesen bei 1 Empfängertier histologisch kein intaktes Parasitengewebe auf, ein zweites Tier enthielt junges und vorwiegend azephales Echinokokkengewebe.

Auch nach der 167-tägigen Flubendazol-Therapie überlebte intaktes Metazestodengewebe. Bei 2 Empfängern wurden vorwiegend azephale, bei 1 Empfänger fertile Finnen gefunden. Bei einem weiteren Empfängertier war das Konglomerat so klein, dass es histologisch nicht zu verarbeiten war.

Tab. 14: Vitalitätstest: Entwicklung der Finnen von E. multilocularis nach 167- bzw. 200-tägiger peroraler Flubendazol-Therapie in der Peritonealhöhle homologer Empfängertiere.

Dauer 344 Tage

Versuch Gruppe	Anzahl Tiere		Anzahl Empfängertiere mit Finnengewichten von:				
	Spender	Empfänger	<0,1 g	≥0,1 g	≥1,0 g	≥10,0 g	negativ
<u>ETM 40 A</u>							
IV a	3	5	1')	1	1	1	-
IV	3	4	1	-	-	1	2

') = histologisch nicht zu verarbeiten

IV = 200 Tage behandelt

IV a = 167 Tage behandelt

1.2.1.4 Therapie mit Mebendazol

In Fortsetzung früherer, in unserem Institut durchgeführter Untersuchungen (BARANDUN, 1978; ECKERT et al., 1978) wurde in mehreren Experimenten mit 179 Meriones der Einfluss der Langzeittherapie mit Mebendazol

(500 ppm im Futter) auf die Entwicklung intraperitoneal bzw. subkutan gelegener Finnen von E. multilocularis untersucht (Tabelle 15). Zusammenfassungen einiger Ergebnisse wurden bereits publiziert (ECKERT et al., 1978; ECKERT und BURKHARDT, 1980).

Finnengewichte (Tabelle 15)

In den 4 unabhängigen Experimenten zeigte sich, dass eine perorale Mebendazol-Behandlung von 60, 167, 200 bzw. 300 Tagen Dauer eine signifikante Verminderung der Finnengewichte um durchschnittlich 94 bis 99 % bewirkt, unabhängig davon, ob die Therapie am 7. oder 40. Tag p.i. einsetzt. Weiterhin ergab sich, dass in die Subkutis der Nackenhaut implantierte Finnen in gleichem Masse beeinflusst werden wie in der Peritonealhöhle gelegene Metazestoden.

Tab. 15:

Wirkung einer 60 bis 300 Tage dauernden peroralen Mebendazol-Applikation (500 ppm im Futter) auf Metazestoden von *E. multilocularis* bei Meriones.

Sektion: ETM 50, 77 Tage p.i.; ETM 51, 118 Tage p.i.; ETM 40, 207 Tage p.i.;
ETM 46, 317 Tage p.i.

Versuch Gruppe	Anzahl Tiere total ^{o)}	Überlebende [*]	Behandlungszeit p.i. (Tage)	Tierzahl	Finnengewicht (FG) in g $\bar{x}$ Min. Max.	Reduktion FG in %	p
<u>ETM 50 (ip)</u>							
I	10	10	7. - 67. (60)	10	0,05 0,01 - 0,07	99,6	<0,0005
IV	10	1	Kontrolle	10	13,2 5,8 - 24,5	-	-
<u>ETM 51 (ip)</u>							
I	10	5	40. - 100. (60)	10	0,5 0,05 - 2,0	94,0	<0,0025
IV	9	2	Kontrolle	8	8,4 0,2 - 26,2	-	-
<u>ETM 40 (ip)</u>							
II a	18	16	40. - 207. (167)	5	0,3 0,1 - 0,6	96,9	<0,0005
II	17	13	7. - 207. (200)	8	0,1 0,0 - 0,8	98,4	<0,0005
I	15	0	Kontrolle	15	9,1 1,8 - 21,6	-	-
<u>ETM 46 (sk)</u>							
III	30	17	7. - 307. (300)	28	0,03 0,0 - 0,1	99,6	<0,0005
II	30	4	Kontrolle	30	7,8 0,4 - 19,1	-	-

^{o)} = Anzahl Tiere bei Versuchsbeginn; ^{*} = Anzahl überlebende Tiere bei Versuchsende;

(sk) = subkutane Infektion am Nacken der Tiere; restliche Versuchstiere mit intraperitonealen Infektionen (ip).

Finnenstruktur

Die Befunde über die histologische Struktur der Finnen sind in Tabelle 16 zusammengefasst, einige Beispiele zeigen die Abb. 6a und 7. In Tabelle 16 sind die Daten von Tieren zusammengefasst, die entweder nach Abschluss der Behandlung getötet wurden oder zuvor eingegangen waren. Durch diese Auswertung der Einzeldaten sollte versucht werden, die Dynamik der Arzneimittelschädigung der Metazestoden zu erfassen.

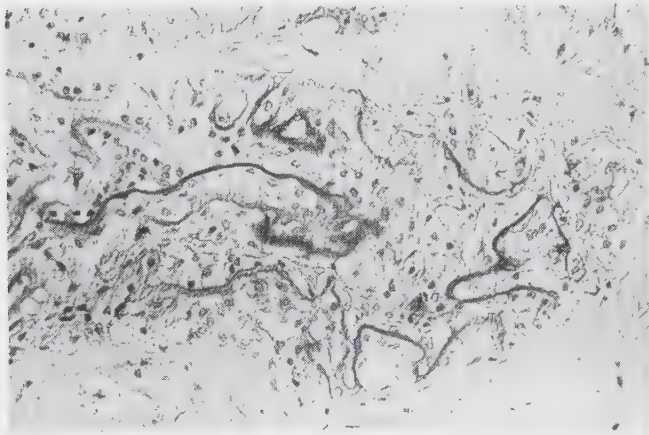


Abb. 6a: Finnenkonglomerat aus Meriones nach 112-tägiger Mebendazolbehandlung, 119 Tage p.i.: Viele gefaltete und kollabierte Bläschen erkennbar. Keine Protoscolices und keine intakten Keimschichtteile nachweisbar.

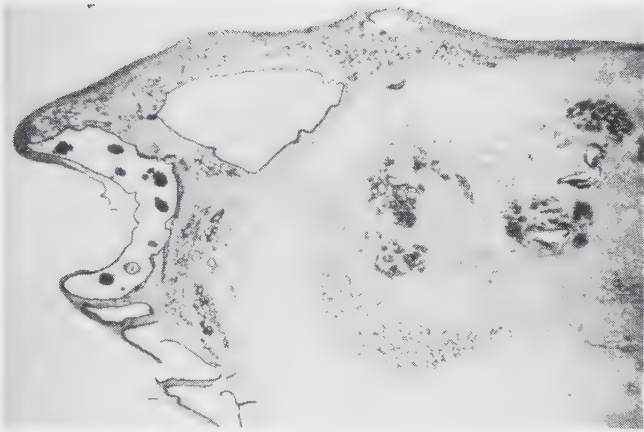


Abb. 7: Finnenkonglomerat aus Meriones nach 300 Tagen
Mebendazolbehandlung und anschliessendem Vita-
litätstest von 70 Tagen:
Im Zentrum des Konglomerates zerstörtes Fin-
nengewebe. An der Peripherie jedoch zahlreiche
junge Bläschen und reife Bläschen mit Proto-
scolices.

Tab. 16: Histologische Struktur der Finnen von E. multilocularis zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Beginn der peroralen Langzeittherapie mit Mebendazol bzw. ohne Therapieeinfluss (Näheres siehe Text).

Gruppeneinteilung siehe Tabelle 15.

Versuch Gruppe	Geplante Behandlungszeit der Versuchsgruppe (Tage p.i.)	Untersuchung von Einzeltieren Anzahl Tage p.i.	Effektive Behandlungszeit des Einzel-tieres (Tage)	Finnenstruktur Proto-scolices intakt	Bläschen intakt	Keimschicht intakt teilweise zerstört
<u>ETM 51</u> I	40. - 100.	1 52 1 69 1 77 1 94 1 106 3 118 1 118 1 118	12 29 37 54 60 60 60 60	+	+++	+++ + - - + - + - - +
IV	Kontrolle	1 27 5 53, 55, 97, 106 1 107 2 118	- - - -	+	+++ +++ +++ +++	+++ - - - - - - - +
<u>ETM 40</u> II a	40. - 207.	2 153, 165 2 207	113-125 167	-	-	+++ +
II	7. - 207.	1 98 1 202	91 195	-	-	+++ +
I	Kontrolle	1 62 7 52, 54, 55, 60, 70, 82, 96 3 60, 62, 74 4 75, 96, 117	- - - -	-	+++ +++ +++ +++	- - - - - - - +
<u>ETM 46</u> III	7. - 307.	1 20 2 31, 35 9 49, 55, 65, 112, 124, 141, 230, 266 4 317 7 317	13 24-28 42-259 300 300	-	++	++ - - - + - - +
II	Kontrolle	1 174 8 70, 77, 148, 279, 317 21 66, 112, 126, 129, 134, 141, 149, 168, 176, 181, 230, 239, 287	- - -	+	+++ +++ +++	- - - - - - - +

Aus dieser Übersicht geht folgendes hervor:

- Protoscolices von E. multilocularis waren nicht mehr nachweisbar, wenn die Einzeltiere 12 Tage oder länger (bis 300 Tage) mit Mebendazol behandelt worden waren.
- Während und am Ende der bis zu 200 Tagen dauernden Behandlung fand man inmitten zerstörten Finngewebes in der Mehrzahl der Fälle einzelne intakte Bläschen mit Keim- und Kutikularschicht; nur bei einzelnen Tieren waren keine intakten Keimschichtteile oder -kerne mehr nachweisbar.
- Auch bei der 300-tägigen Mebendazol-Therapie von Meriones mit subkutaner Infektion konnten 10 Tage nach Therapieende bei 4 von 11 Tieren junge Bläschen an der Peripherie nekrotischer Herde nachgewiesen werden (Tabelle 16, ETM 46, III). Dagegen ließen sich während der Behandlung vom 42. bis 259. Tag keine intakten Keimschichtteile feststellen.
- Bei den Kontrolltieren waren vorwiegend fertile Finnen vorhanden.

Vitalitätstest durch Transplantation

Die histologischen Befunde wurden wie üblich im Vitalitätstest überprüft:

nach 60 Tagen Therapie (Tabelle 17)

Die im Versuch ETM 50 aus 60 Tage lang behandelten Meriones isolierten kleinen Finnen, die in toto intraperitoneal in homologe Versuchstiere implantiert wurden, entwickelten sich nicht weiter. Die Finnen der Kontrolltiere erreichten jedoch beträchtliche Finnengewichte.

Im Experiment ETM 51 wurde kein Vitalitätstest durchgeführt.

Tab. 17: Vitalitätstest: Entwicklung der Finnen von E. multilocularis nach 60-tägiger peroraler Mebendazol-Therapie in der Peritonealhöhle homologer Empfängertiere (vgl. Tabelle 15).

Dauer 160 Tage

Versuch Gruppe	Wirkstoff	Finnengewichte bei Sektion der:		Finnen in Empfängern:	
		Spender*)	Empfänger	Proliferation**)	
		77 Tage p.i.	160 Tage p.i.	makrosk.	histol.
<u>ETM 50 A</u>					
I	Mebendazol	71 mg	negativ	nein	keine intak- ten Keim- schichtteile oder -kerne
		71 mg	negativ		
		69 mg	9 mg		
		64 mg	negativ		
		63 mg	33 mg		
		31 mg	7 mg		
		21 mg	negativ		
		15 mg	5 mg		
II	Kontrolle	100 mg	16,9 g	ja	junge und reife Bläschen mit Proto- scolices
			16,0 g		
			12,0 g		
			10,0 g		
			9,3 g		
			8,4 g		

*) und **) siehe Fussnote Tabelle 8

nach 167 bzw. 200 Tagen Therapie (Tabelle 18)

Am Ende der 167-tägigen Behandlung wurden Finnenstücke (nicht gewogen) aus 3 Meriones in 5 Empfänger und nach 200 Tagen Therapie von 1 Spender auf 1 Empfänger i.p. transplantiert.

Bei 4 der 5 Empfänger von Finnen aus 167 Tage behandelten Tieren war das Parasitengewebe deutlich gewachsen,

was auch histologisch feststellbar war. Auch bei dem Einzeltier, das Finnen nach 200 Tagen Therapie erhalten hatte, waren histologisch junge Echinokokkenbläschen feststellbar.

Tab. 18: Vitalitätstest: Entwicklung der Finnen von E. multilocularis nach 167- bzw. 200-tägiger peroraler Mebendazol-Therapie in der Peritonealhöhle homologer Empfängertiere.

Dauer 344 Tage

Versuch Gruppe	Anzahl Tiere		Anzahl Empfängertiere mit Finnengewichten von:				
	Spender	Empfänger	<0,1 g	≥0,1 g	≥1,0 g	≥10,0 g	negativ
<u>ETM 40 A</u>							
II a	3	5	-	1	1	3	-
II	1	1	-	1	-	-	-

II a = 167 Tage behandelt

II = 200 Tage behandelt

In den beiden Versuchsgruppen II a und II des Experimentes ETM 40 (Tabelle 15) wurden nach Therapieende 13 bzw. 9 Tiere ohne Behandlung weitergehalten und innert 152 bzw. 317 Tagen seziiert. Die Finnen aller Tiere der Gruppe II a zeigten Anzeichen der Proliferation; die meisten enthielten Protoscolices, einige waren azephal. Das gleiche Bild bot sich bei 8 der 9 Meriones aus Gruppe II; nur bei 1 Tier waren keine intakten Keimschichtteile oder -kerne nachweisbar. Beispiele der Befunde zeigen Abb. 8 und 9.

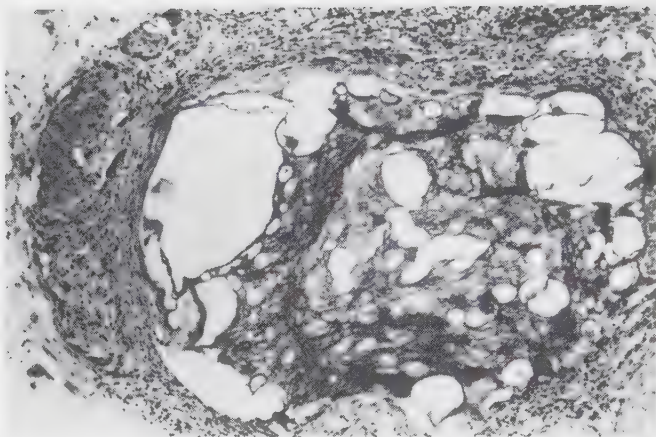


Abb. 8: Finnenkonglomerat aus Meriones 71 Tage nach Absetzen der 200-tägigen Mebendazolbehandlung: Inmitten gefalteter und kollabierter Bläschen sind zahlreiche intakte junge Bläschen feststellbar

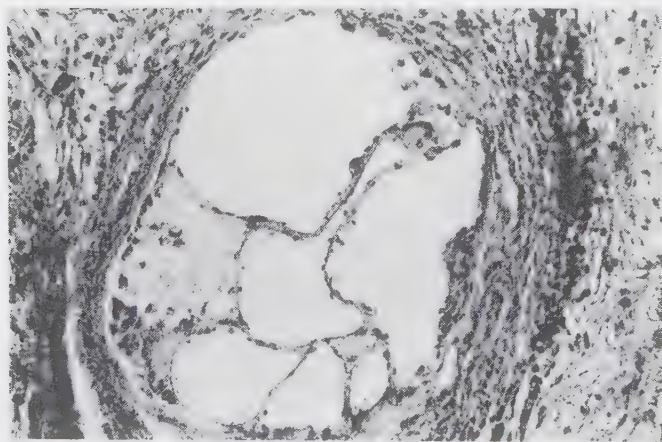


Abb. 9: Finnenkonglomerat aus Meriones 152 Tage nach Absetzen der 167-tägigen Mebendazolbehandlung: Junge Bläschen mit deutlich erkennbaren Kernen der Keimschicht.

nach 300 Tagen Therapie (Tabelle 19)

Auch im Vitalitätstest nach 300 Tagen Behandlung von Meriones mit subkutan gelegenen Echinokokken wurden bei allen 5 Empfängertieren Anzeichen lebenden Fingengewebes festgestellt.

Tab. 19: Vitalitätstest: Entwicklung der Finnen von E. multilocularis nach 300-tägiger peroraler Mebendazol-Therapie in der Peritonealhöhle homologer Empfängertiere.
Dauer 70 Tage

Versuch Gruppe	Wirkstoff	Finnengewicht bei Sektion der:			Finnen in Empfängern:	
		Spender*)	Empfänger		Proliferation**)	
		317 Tage p.i.	70 Tage p.i.		makrosk.	histol.
		total	transpl.			
<u>ETM 46 A</u>						
I	Mebendazol	87 mg	40 mg	30 mg	ja	ja
		81 mg	45 mg	1651 mg	ja	
		66 mg	30 mg	55 mg	ja	
		61 mg	30 mg	12 mg	nein	
		46 mg	26 mg	9 mg	nein	
II	Kontrolle		100 mg	29,3 g	ja	ja
				14,4 g		
				1,6 g		
				0,24 g		
				0,21 g		
				0,18 g		
				0,15 g		
				0,14 g		

*) und **) siehe Fussnote Tabelle 8

Zusammenfassend ist festzustellen, dass in den meisten Fällen die Finnen aus behandelten Tieren nach Transplantation in Empfänger Anzeichen von Wachstum und Proliferation gezeigt haben.

Einfluss der Behandlung auf die Metastasierung

In einem Experiment (ETM 46, Tabelle 15) wurde neben anderen Parametern auch der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Mebendazol auf die "Metastasierung" der Metazestoden von E. multilocularis untersucht. Die Versuchstiere waren dazu subkutan in der Nackengegend mit Finnengewebe (ca. 0,1 g pro Tier) infiziert worden.

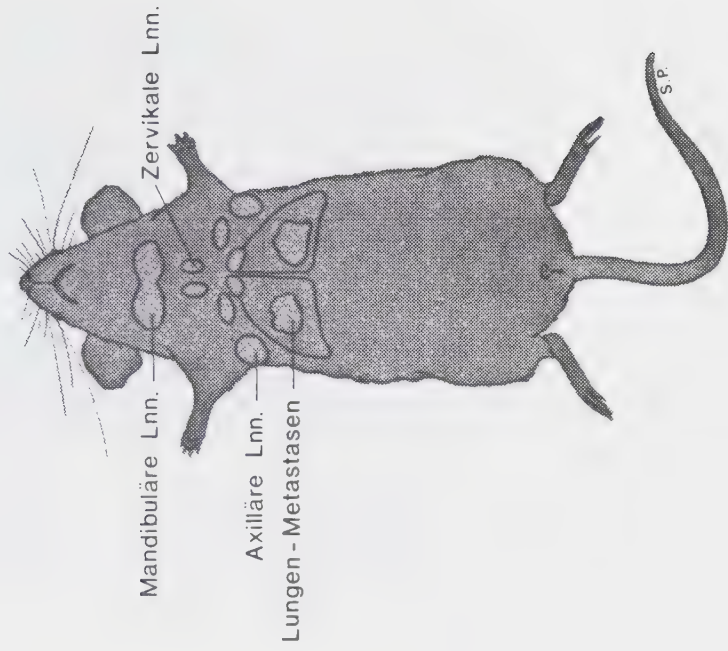
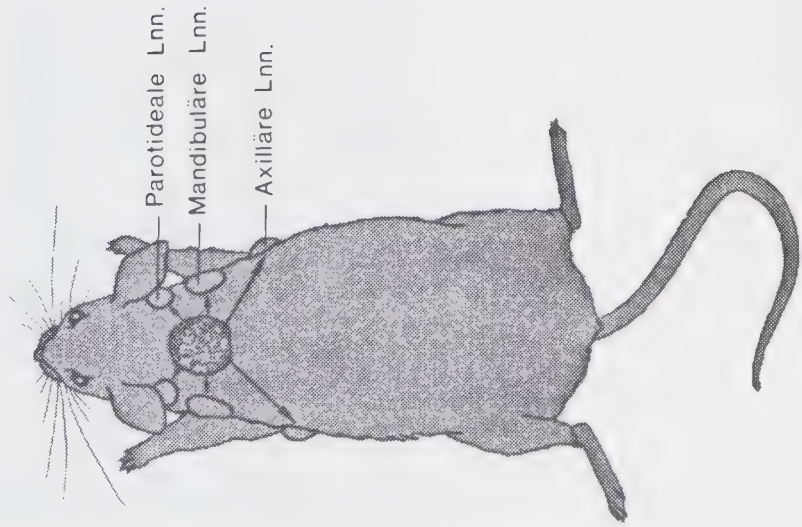
- Metastasierung bei unbehandelten Kontrollen:

Bei den meisten Kontrolltieren wuchsen die subkutanen Transplantate innerhalb von ca. 2 bis 10 Monaten zu Konglomeraten von mehreren Gramm heran (Tabelle 15, Abb. 10). Dabei zeigte sich eine mehr oder weniger ausgeprägte Tendenz zur Metastasierung des Parasitengewebes in Lymphknoten* und das Lungengewebe (Abb. 10).

Weiterhin fiel auf, dass bei Meriones mit grossen subkutanen Finnen (10 bis 19 g) weniger häufig ausgedehnte Lungenmetastasen auftraten als bei Tieren mit kleineren subkutanen Finnen (0 bis 10 g) (Abb. 11, 12, Tabelle 20). Das Ausmass der Metastasenbildung wurde in die Grade 1 bis 4 (schwach bis hochgradig) eingeteilt.

* Vergleiche bei Brunner-Humbel, M. (1977):
Das Lymphgefäss-System des Chinesischen
Zwerghamsters (Cricetulus griseus).

Metastasierung von Echinococcus multilocularis, ausgehend von einem subkutan am Nacken implantierten Primärherd.



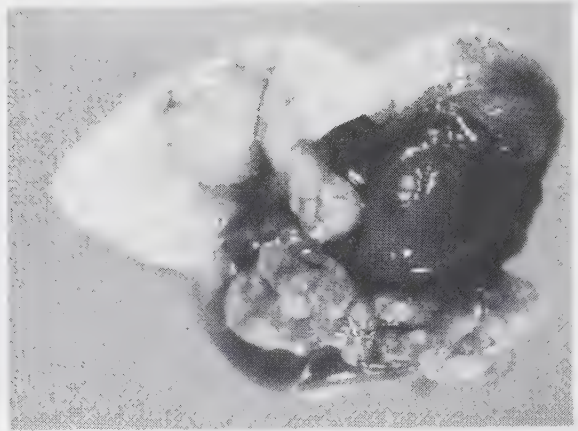


Abb. 11: Herz und Lunge eines nicht behandelten Meriones 287 Tage p.i.: Metastasen von E. multilocularis in Lunge nach subkutaner Implantation von Finngewebe.

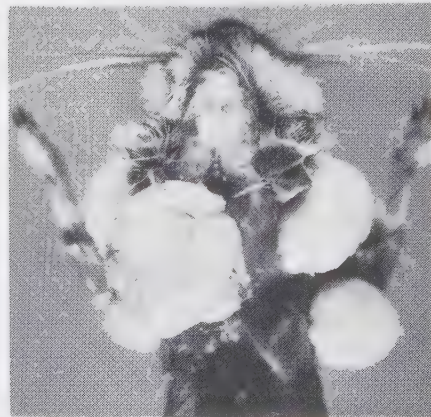


Abb. 12: Meriones aus nicht behandelter Gruppe 134 Tage p.i.: Grosse Finnenkonglomerate an der Implantationsstelle und in den regionären Lymphknoten.



Abb. 13: Meriones mit subkutaner Implantation von E. multilocularis, 230 Tage p.i. = nach 223 Tagen Mebendazolbehandlung: Nur noch sehr wenig Finnengewebe an der Implantationsstelle vorhanden; keine Metastasierung des Finnengewebes.

Tab. 20: Zusammenhang zwischen dem Gewicht subkutan gelegener Finnen und dem Grad der Lungenmetastasen bei Meriones des Experimentes ETM 46 (vgl. Tabelle 15)

Tierzahl	Gewicht subkutaner Finnen	Anzahl Tiere				
		ohne Metastasen	mit Metastasen			
			Grad 1	2	3	4
21	0 - 10 g	6	0	0	4	11 (68 %)
9	10 - 19 g	2	3	2	1	1 (22 %)

Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass diese Beobachtung an einer kleinen Tierzahl erfolgte.

- Metastasierung bei behandelten Meriones:

Bei 17 Meriones, die vom 7. bis 307. Tag p.i. mit 500 ppm Mebendazol behandelt worden waren und bis zum Versuchsende überlebt hatten, waren keinerlei Anzeichen von Metastasierung feststellbar. Nur an der Implantationsstelle der Nackenhaut waren bei 13 von 17 Tieren noch kleine Reste des Parasitengewebes zu finden, dessen Gewicht beim Einzeltier 100 mg nicht überschritt (Abb. 13).

Das Finngewebe beim Einzeltier war etwa stecknadelkopfgross und erschien gelblich. Lymphknoten und Lungen erwiesen sich bei makroskopischer Untersuchung als frei von Metastasen. In den Finnen der Subkutis waren ab dem 42. Behandlungstag (festgestellt an Tieren, die während der Behandlung eingegangen waren [Tabelle 16, ETM 46, III]) ausgedehnte Nekrosen sowie kollabierte Bläschen bzw. gefaltete Kutikularschichtteile nachweisbar. *Protoscolices* bzw. intakte Keimschichtteile liessen sich bei Tieren, die während der Behandlung eingegangen waren, nicht feststellen. Hingegen waren 10 Tage nach Absetzen der Therapie bei 4 von 11 Tieren Finnen mit jungen Echinokokken-Bläschen feststellbar.

Überlebensrate der Tiere und Arzneimittelverträglichkeit

Therapiedauer 60 Tage:

Im Versuch ETM 50 (Tabelle 15) überlebten alle 10 Meriones die am 7. Tag p.i. beginnende und 60 Tage dauernde Behandlung mit 500 ppm Mebendazol. Unverträglichkeitserscheinungen wurden nicht beobachtet. Von den 10 infizierten, nicht behandelten Kontrollen gingen 9 bis zum Versuchsende (77 Tage p.i.) ein.

In einem weiteren Versuch (ETM 51) mit Behandlungsbeginn am 40. Tag p.i. gingen 5 von 10 behandelten und 7 von 9 unbehandelten Kontrollen ein. Auch in diesem Versuch wurden keine Symptome einer Arzneimittelenverträglichkeit beobachtet.

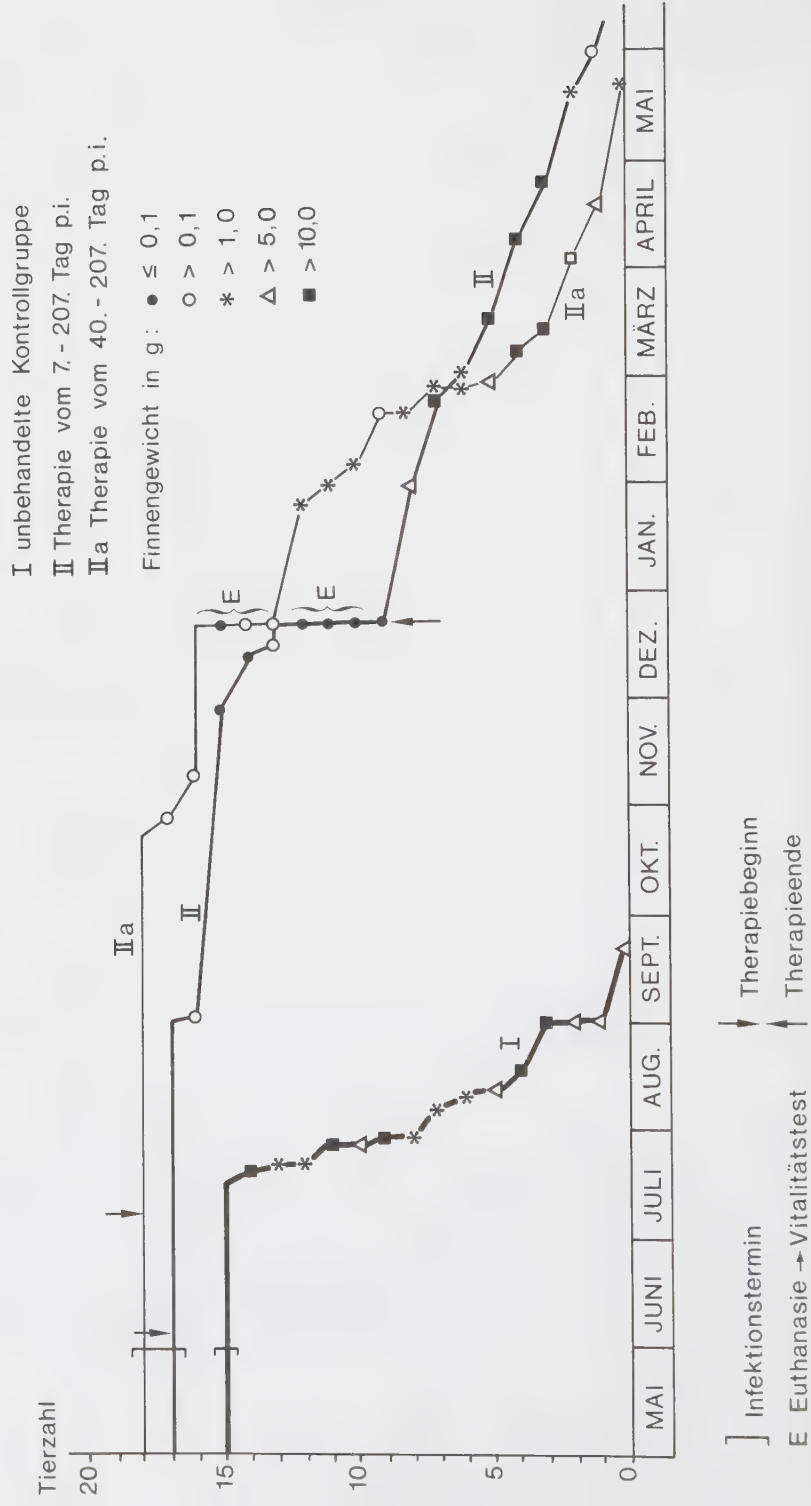
Therapiedauer 167 bis 300 Tage:

In einem Langzeittherapieversuch (ETM 40) mit intraperitoneal infizierten Meriones überlebten in den 167 bzw. 200 Tage mit Mebendazol (500 ppm) behandelten Gruppen 16 von 18 bzw. 13 von 17 behandelten Tieren bis zum Ende der Therapie (Abb. 14). Im Vergleich dazu waren alle 15 infizierten Kontrolltiere bereits früher an den Folgen des Echinokokkenbefalles eingegangen. In diesem Versuch zeigte sich kein Einfluss des Behandlungsbeginns (7. oder 40. Tag) auf die Überlebensrate der Tiere.

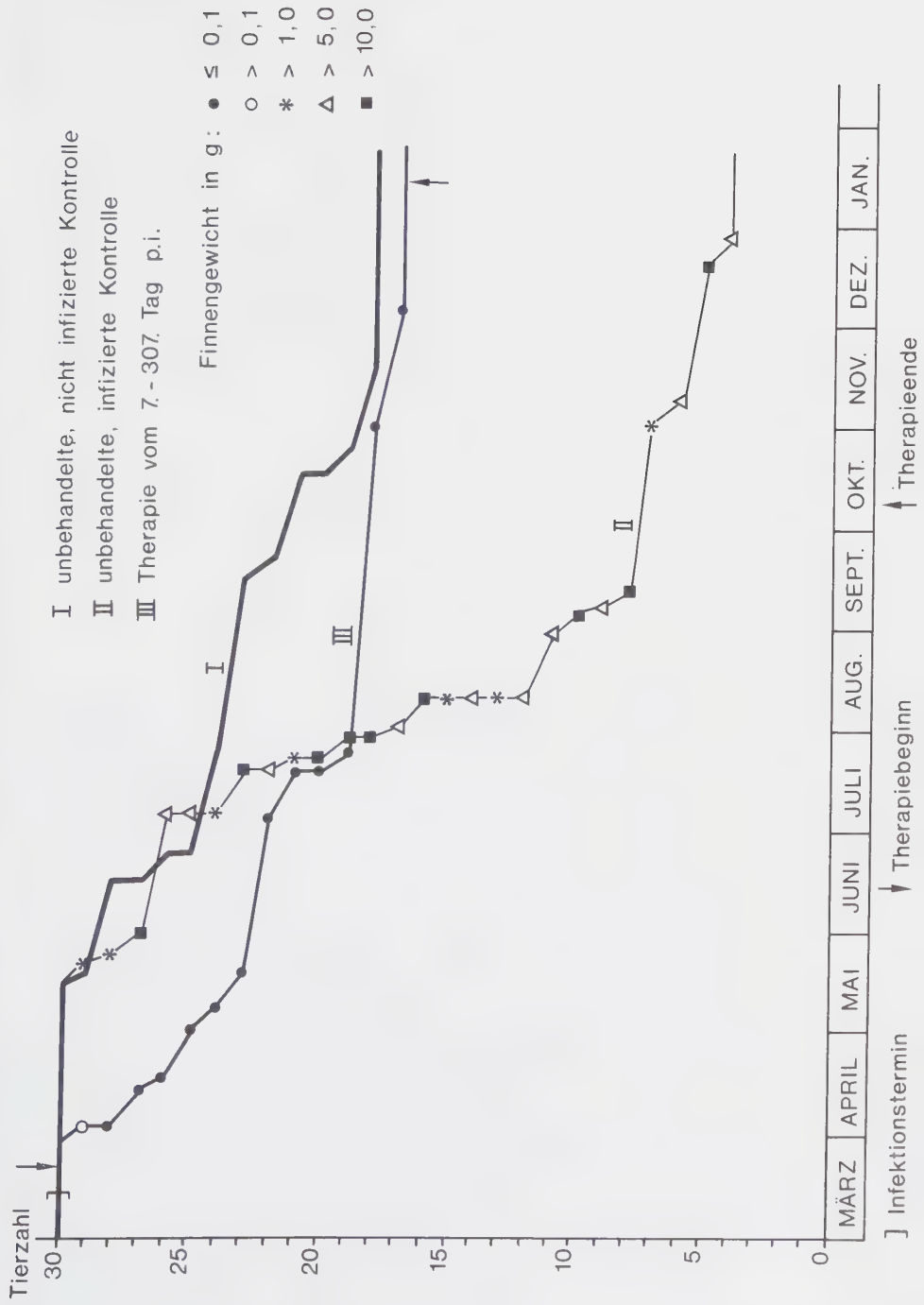
Bei Therapieende wurden aus der 167 Tage behandelten Gruppe 13 Tiere und aus der 200 Tage behandelten 9 Tiere ohne Behandlung belassen. Die Sterberate dieser Tiere zeigt Abb. 14. Daraus geht hervor, dass alle diese Tiere innerhalb von etwa 6 Monaten nach Therapieende eingegangen waren. Interessanterweise entspricht dies ziemlich genau dem Verlauf der Sterbekurve der unbehandelten Kontrolltiere.

Im Versuch mit subkutan infizierten Meriones (ETM 46) wurde neben der behandelten Gruppe je eine infizierte sowie eine nicht infizierte Kontrollgruppe mitgeführt. Letztere diente der Erfassung der nicht durch Echinokokkose bedingten Abgänge. Die Abb. 15 zeigt, dass im Verlauf des Versuches von 30 mit Echinokokken infi-

Abb. 14 Einfluss der Langzeittherapie mit Mebendazol (500 ppm im Futter) auf die Überlebenszeiten von Meriones und deren intraperitonealen E. multilocularis-Befall (ETM 40).



... von Langzeittherapie mit mevexidazol (500 ppm im Futter) auf die Überlebenszeiten von Meriones mit E. multilocularis-Befall (ETM 46).



zierten, jedoch nicht behandelten Tieren 26 eingingen, in der behandelten Gruppe von ebenfalls 30 Tieren nur 13.

Die Sterbekurven (Abb. 15) zeigen in der infizierten und behandelten sowie der nicht infizierten Kontrollgruppe eine sehr ähnliche Tendenz, die sich etwa ab dem 5. Versuchsmonat deutlich von der Gruppe der infizierten, jedoch nicht behandelten Kontrollen unterscheidet.

1.2.2. Parenterale Therapie mit Benzimidazol- und Thymol-Derivaten

1.2.2.1 Intraperitoneale Mebendazolapplikation

Die intraperitoneale Applikation einer Mebendazol-Suspension war von CAMPBELL et al. (1975) und KROTOV et al. (1977) als wirksam gegen E. multilocularis in Nagetieren beschrieben worden (nähere Angaben siehe Abschnitt B. 1.). In Versuchen von ECKERT und POHLENZ (1976) führte diese Applikationsform jedoch bei den Versuchstieren zu Todesfällen. Daher sollten Wirksamkeit und Verträglichkeit der intraperitonealen Mebendazoltherapie in einem neuen Therapieschema überprüft werden. Dazu wurden in zwei Experimenten 37 mit E. multilocularis infizierte Meriones ab dem 7. bzw. 40. Tag p.i. wie folgt mit einer 2 %igen Mebendazol-Suspension intraperitoneal behandelt: Während 2 x 10 Tagen täglich 50 mg/kg KGW mit einem therapiefreien Intervall von 20 Tagen (weitere Angaben Abb. 16).

Ergebnisse

a. Arzneimittelverträglichkeit

Unmittelbar nach den täglichen Injektionen zeigten die Tiere Anzeichen von Abdominalschmerz (steifer Gang, aufgezoogenes Abdomen), Durchfall wurde nicht beobachtet. Alle 8 Tiere, die ab dem 7. Tag p.i. behandelt wurden (Versuch ETM 50), überlebten die gesamte Versuchsdauer bei gutem Allgemeinbefinden. In der ab dem 40. Tag p.i. behandelten Gruppe (ETM 51) gingen von 10 Tieren nach der 16. Injektion 2 Tiere, nach der 17. und 18. Injektion je ein Tier sowie 3 weitere Tiere 3 Tage nach Therapieende ein. Nur 3 Tiere überlebten den Versuch; sie wurden 118 Tage p.i. seziert.

b. Wirksamkeit

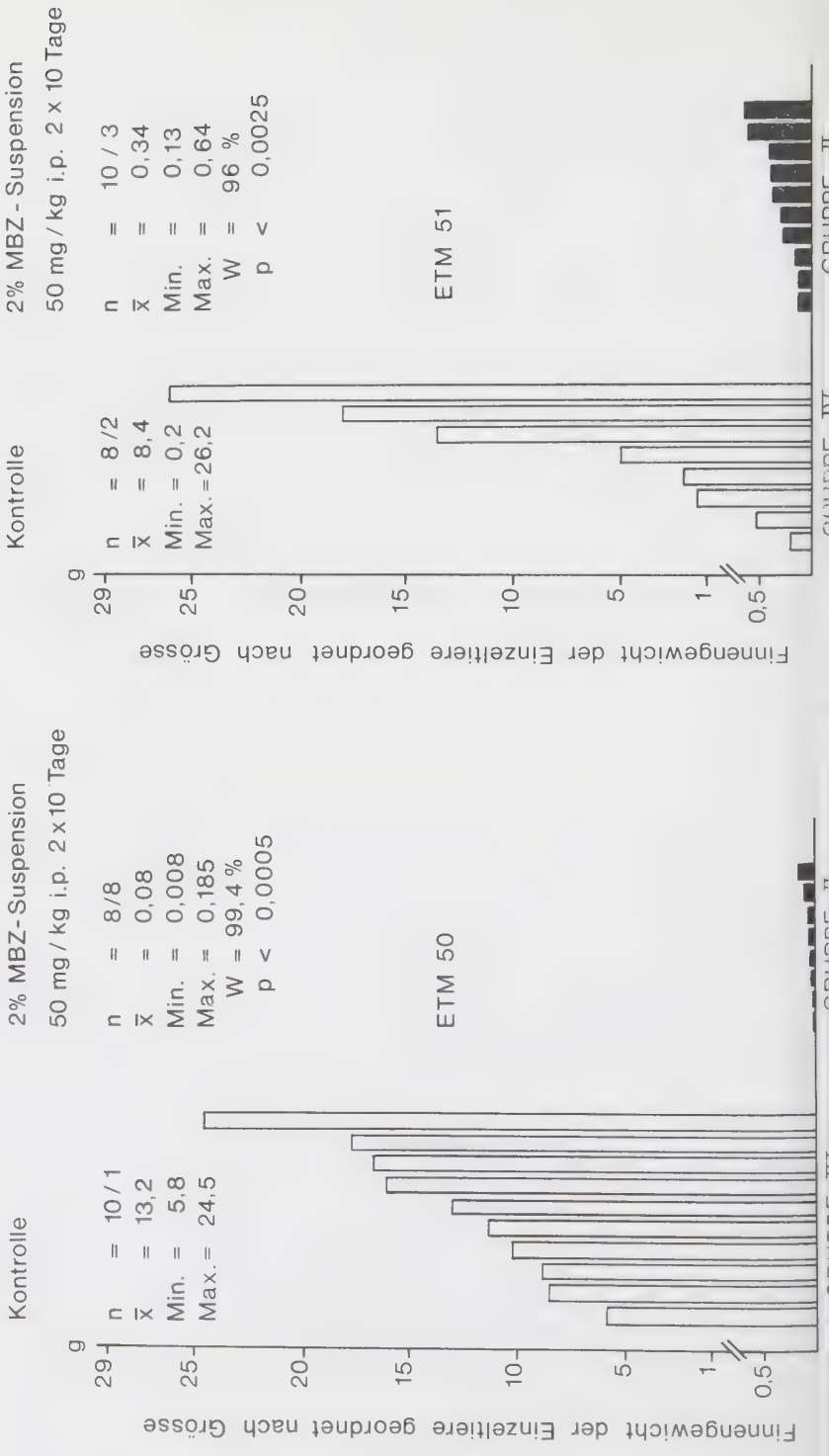
b.1. Sektionsbefunde, Gewichte und Struktur der Finnen

Bei den behandelten Tieren waren die abdominalen Organe und die Finnen von weissen, kaugummiähnlichen Auflagerungen bedeckt, die makroskopisch als Arzneimittelreste identifiziert wurden. Histologisch erwiesen sich diese Auflagerungen als gräulich-gelbe, schlanke Kristalle, die an der Peripherie der Finnenkonglomerate von Granulationsgewebe umgeben waren. Da diese Auflagerungen dem Finnengewebe fest anhafteten und nicht entfernt werden konnten, sind die gemessenen Finnengewichte als Maximalwerte anzusehen und wurden deshalb um 10 % tiefer angesetzt.

Wie Abb. 16 zeigt, waren die Finnengewichte behandelter Meriones um durchschnittlich 99 bzw. 96 % geringer als die der Kontrolltiere.

Finnengewichte von E. multilocularis bei Meriones nach intraperitonealer Mebendazol-Behandlung (MBZ).

Behandlungsbeginn: ETM 50 7Tage p.i.; ETM 51 40 Tage p.i.
Sektion: ETM 50 77 Tage p.i.; ETM 51 118 Tage p.i.



Die Finnen der unbehandelten Kontrolltiere wiesen makroskopisch und histologisch das übliche Bild des Metazestodengewebes, meist mit Protoscolexbildung, auf.

Bei den behandelten Meriones beider Versuchsgruppen lagen nur sehr kleine, etwa stecknadelkopfgrosse, kompakt erscheinende Gebilde ohne Bläschenstruktur mit glatter Oberfläche vor.

Da bei dem erst am 40. Tag p.i. einsetzenden Versuch nur noch 3 von 10 behandelten Tieren bei Versuchsende (ETM 51) am Leben waren, verzichteten wir auf den Vitalitätstest und untersuchten die Finnen ausschliesslich histologisch. Dabei wurden folgende Befunde zu verschiedenen Zeiten des Versuches erhoben:

- 76 Tage p.i. (am Tag der 16. Injektion, 2 Tiere untersucht):

Die Finnen eines Tieres enthielten intakte und kollabierte Bläschen mit gefalteter und kollabierter Kutikularschicht. Die Keimschicht war weitgehend intakt. In den Bläschen konnten degenerierte Protoscolex sowie Reste zerstörter Kopfanlagen gefunden werden.

Beim 2. Tier waren die Bläschen angefüllt mit Zelldetritus, freiliegenden Haken und Kalkkörperchen. Die gefalteten und kollabierten Kutikularschichten waren stellenweise unterbrochen, einzelne intakte Kerne der Keimschicht konnten nachgewiesen werden.

- 77 Tage p.i. (am Tag der 17. Injektion, 1 Tier untersucht):

Das Konglomerat enthielt intakte und teilweise kol-

labierte Bläschen, deren Kutikularschicht gefaltet oder stellenweise nur noch fragmentarisch vorhanden war. Vereinzelt konnten degenerierte und zerstörte Protoscolices gefunden werden, die Keimschicht war jedoch weitgehend intakt.

- 78 Tage p.i. (am Tag der 18. Injektion, 1 Tier untersucht):

Die Bläschen waren weitgehend zerstört, die Kutikularschicht gefaltet und kollabiert. Einzelne nicht kollabierte Bläschen enthielten schattenhafte Umrisse von zerstörten Protoscolices, die Keimschicht war stellenweise intakt, stellenweise nicht mehr nachweisbar. An der Peripherie des Konglomerates waren zahlreiche gräulich-gelbe Arzneimittelrückstände eingelagert.

- 83 Tage p.i. (am 3. Tag nach der letzten Injektion, 3 Tiere untersucht):

Eines von 3 Tieren beherbergte ein Konglomerat mit zahlreichen jungen Bläschen nebst massenhaft kollabierten und gefalteten Kutikularschichten und eingelagerten Arzneimittelrückständen.

Die restlichen 2 Tiere enthielten Finnen, die an der Peripherie zahlreiche gräulich-gelbe, schlanke Kristalle aufwiesen. Die Kutikularschicht war gefaltet und kollabiert. Es waren keine intakten Kerne der Keimschicht nachweisbar.

- 118 Tage p.i. (Versuchsende, 38 Tage nach der letzten Injektion, 3 Tiere untersucht):

Bei 2 von 3 Tieren waren nebst massenhaft gefalteten und kollabierten Kutikularschichten und nekrotischen

Massen junge Bläschen festzustellen. In allen Konglomeraten waren meist an der Peripherie die oben beschriebenen Arzneimittelrückstände vorhanden.

b.2. Vitalitätstest durch Transplantation

Bei Versuchsende wurden nicht angeschnittene, ganze Finnenkonglomerate und 0,1 g schwere Finnenstücke aus nicht behandelten Meriones des Versuches ETM 50 i.p. auf homologe Empfänger transplantiert.

Nach 160 Tagen zeigte das Material aus behandelten Tieren in den Empfängern keine Anzeichen von Wachstum; dies war jedoch in der Kontrollgruppe der Fall (Tabelle 21). Bei dieser wiesen die Finnen aus den Empfängern zahlreiche junge und ältere Bläschen mit Protoscolexbildung auf.

In 6 von 7 Empfängern, die Finnen aus behandelten Tieren erhalten hatten, fanden sich sehr kleine, weisslich-gelbliche Gebilde. Histologisch waren nekrotische Massen, Granulationsgewebe, freiliegende Haken und Kalkkörperchen nachweisbar, jedoch keine intakten Echinokokkenbläschen oder Keimschichtteile. Stellenweise waren in den sehr kleinen Konglomeraten gehäuft sehr feine, nadelförmige, gräulich-gelbe Kristalle (Arzneimittelreste) zu sehen (Abb. 17).

c. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die intraperitoneale Behandlung mit 2 %iger Mebendazol-Suspension hatte eine gute Wirkung gegen Metazestoden von E. multilocularis, doch gingen in der Gruppe mit Behandlungsbeginn am 40. Tag p.i. 7 von

10 Versuchstieren ein. Die abdominalen Organe (nebst den Finnen) waren von Arzneimittelablagerungen bedeckt.

Tab. 21: Vitalitätstest: Entwicklung der Finnen von E. multilocularis nach 2 x 10-tägiger intraperitonealer Injektionen einer 2 %igen Mebendazol-Suspension in der Peritonealhöhle homologer Empfängertiere

Dauer 160 Tage

Versuch Gruppe	Herkunft der Finnen	Finnengewichte bei Sektion der:		Finnen in Empfängern:	
		Spender*)	Empfänger	Proliferation**)	makrosk. histol.
		77 Tage p.i.	160 Tage p.i.		
<u>ETM 50 A</u>					
II	Mebendazol-Gruppe	206 mg	16 mg	nein	nein
		139 mg	71 mg		
		112 mg	31 mg		
		111 mg	11 mg		
		44 mg	negativ		
		9 mg	2 mg		
		9 mg	4 mg		
IV	Kontroll-Gruppe	100 mg	16,9 g	ja	ja
			16,0 g		
			12,0 g		
			10,0 g		
			9,3 g		
			8,4 g		

*) und **) siehe Fussnote Tabelle 8

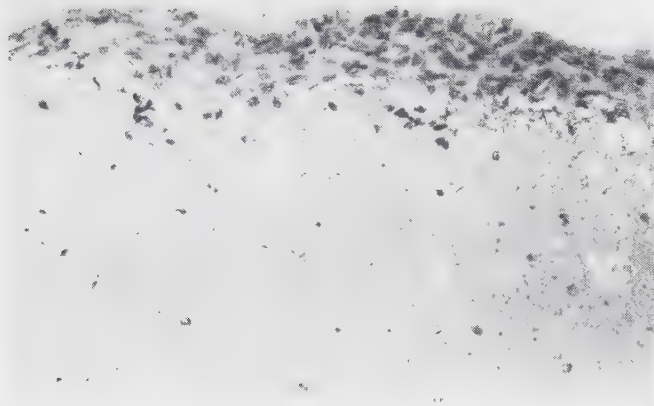


Abb. 17: Finnengewebe von E. multilocularis aus Meriones nach 2 x 10-tägiger Mebendazol-injektion und anschliessendem 100-tägigen Vitalitätstest:
Mebendazolkristalle an der Peripherie eines Finnenkonglomerates, umgeben von Granulationsgewebe

1.2.2.2 Intraperitoneale Applikation von S 76 5453

In einem weiteren Experiment wurde ein wasserlösliches Benzimidazol-Derivat geprüft.

Dazu wurden 8 mit E. multilocularis intraperitoneal infizierte Meriones ab dem 7. Tag p.i. mit einem wasserlöslichen Fenbendazol-Derivat (S 76 5453) i.p. folgendermassen behandelt: Täglich 50 mg/kg KGW an 2 x 10 Tagen mit einem therapiefreien Intervall von 20 Tagen. Das Medikament wurde in 2 % wässriger Lösung appliziert (Tabelle 5), die - wie sich bei einer Messung nach Versuchsende ergab - einen pH-Wert von 2,6 hatte.

Ergebnisse

a. Arzneimittelverträglichkeit

Diese Injektionen bereiteten allen 8 behandelten Meriones anhaltenden abdominalen Schmerz, der zwischen den einzelnen Injektionen nicht aufhörte. Die bereits nach der 2. Behandlung apathischen Tiere hatten einen steifen Gang und wiesen struppiges Fell und aufgezo- genes Abdomen auf. Fünf Tiere gingen nach der 5. In- jektion ein, die restlichen 3 Tiere mussten kurz da- nach getötet werden.

Der Versuch musste wegen Unverträglichkeitserschei- nungen am 12. Tag p.i. abgebrochen werden. Eine Aus- wertung parasitologischer Befunde war daher nicht mög- lich. Auf histologische Organuntersuchungen wurde ver- zichtet.

1.2.2.3 Intraperitoneale Applikation von Palmitinsäure- Thymolester

Die Wirksamkeit der beim Menschen zur Behandlung der Echinokokkose eingesetzten Thymol-Verbindungen ist nach den uns zugänglichen Unterlagen nur von LUKAS- HENKO (1962) (zit. nach KROTOV et al., 1974) im Tier- versuch überprüft worden. Daher wurden Meriones mit E. multilocularis-Infektion einer intraperitonealen Behandlung mit Palmitinsäure-Thymolester (Handels- präparat: Thymoloverm^(R)) nach dem in Tabelle 22 dar- gestellten Schema unterzogen.

Ergebnisse

a. Arzneimittelverträglichkeit

Die intraperitonealen Injektionen wurden von allen

Tieren sehr gut vertragen. Sie zeigten auch unmittelbar nach den Injektionen weder steifen Gang noch aufgezo-
gezogenes Abdomen. Durchfall trat nicht auf.

b. Wirksamkeit

Die Finnengewichte der Kontrolltiere und der behandel-
ten Meriones zeigten keine signifikanten Unterschiede
(Tabelle 22). Sowohl makroskopisch als auch histolo-
gisch sahen die behandelten und nicht behandelten Fin-
nen gleich aus; sie waren meist fertil.

Tab. 22: Wirkung einer 2 x 10 Tage dauernden i.p. Palmitinsäure-
Thymolester-Injektion (0,06 ml/kg KGW) auf intraperito-
neal gelegene Metazestoden von E. multilocularis.

Sektion 57 Tage p.i.

Versuch Gruppe	Anzahl Tiere		Behandlungs- zeit p.i. (Tage)	Finnengewicht (FG)			Reduktion FG in %	p
	total ^{o)}	Überle- bende*)		in g Tier- zahl	$\bar{x}$	Min.-Max.		
<u>ETM 59</u>								
I	8	8	Kontrolle	8	3,6	0,7-9,8	-	-
II	8	8	7.-17. 37.-47. (2x10)	8	2,6	0,5-4,7	28,4	n.s.

^{o)} Anzahl Tiere bei Versuchsbeginn

^{*)} Anzahl überlebende Tiere bei Versuchsende

n.s. = nicht signifikant

2. Bestimmung der Mebendazolkonzentration im Serum von Labor- nagetieren

Über die biologische Verfügbarkeit von Mebendazol bei ho-
her Dosierung lagen für Labornagetiere bisher keine Daten
vor. Daher sollten einige orientierende Untersuchungen zu
dieser Fragestellung durchgeführt werden.

2.1 Mebendazolkonzentrationen im Serum nicht infizierter Na- getiere nach peroraler Mebendazol-Applikation

a. Versuche mit Mäusen

Im ersten Versuch (ETM 53) sollte bei 24 ICR-Mäusen der
Verlauf der Mebendazolkonzentration im Serum während 30
Tagen bestimmt werden (Tabelle 23). Mebendazol wurde in
Dosierungen von 400 ppm und 500 ppm Wirkstoff dem Futter
beigemischt. Je 2 Tiere wurden am 10., 15., 20. und 30.
Behandlungstag entblutet. Am 8. Tag verendeten 2 Tiere
aus der 500 ppm-Gruppe und am 11. Tag ein Tier aus der
400 ppm-Gruppe. Weiterhin mussten am 9. Tag 6 Tiere aus
der 500 ppm-Gruppe und ein Tier aus der 400 ppm-Gruppe
am 11. Tag wegen stark gestörtem Allgemeinbefinden früh-
zeitig entblutet werden. Die verbleibenden Mäuse wurden
planmässig entblutet.

Während des Versuches wurde der Futterverbrauch gemessen
und daraus die pro Tag aufgenommene Mebendazol-Menge
berechnet. Wegen des nicht quantifizierbaren Futterver-
lustes in den Käfigen sind diese Werte als grobe Schät-
zungen anzusehen. Sie geben jedoch einige Aufschlüsse,
besonders im Hinblick auf Unterschiede der Mebendazol-
Aufnahme bei Mäusen und Meriones (Tabelle 23 und 24).

Ergebnisse

Wie aus Tabelle 23 hervorgeht, schwankten die Mebendazol-Spiegel stark. Die Werte der klinisch kranken und frühzeitig getöteten Tiere lagen zwischen 0,50 und 3,98 $\mu\text{mol/l}$ Serum. Gesunde Mäuse erreichten Werte zwischen 1,61 und 4,51 $\mu\text{mol/l}$.

Der Medianwert der 400 ppm-Gruppe liegt etwas höher als derjenige der 500 ppm-Gruppe, dieser Unterschied ist aber nicht signifikant.

b. Versuche mit Meriones

Bei Anwendung der gleichen Versuchsanordnung bei 24 nicht infizierten Meriones überlebten alle Tiere das Experiment bei gutem Allgemeinbefinden. Auch hier traten grosse Schwankungen der Mebendazolkonzentration auf (Abb. 18 und Tabelle 24). Die Messwerte betrugen minimal 0,13 $\mu\text{mol/l}$ bis maximal 4,95 $\mu\text{mol/l}$ Serum. Gesamthaft gesehen, liegen die Werte der 500 ppm-Gruppe etwas höher als die der 400 ppm-Gruppe; dieser Unterschied ist nicht signifikant.

c. Tagesprofil der Mebendazol-Konzentrationen

In einem weiteren Versuch sollte der Tagesverlauf der Mebendazol-Konzentration im Serum nicht infizierter Meriones ermittelt werden.

Nachdem 28 Meriones bereits 1 Woche mit 500 bzw. 1000 ppm Mebendazol medikiertes Futter ad libitum erhalten hatten, wurden alle 4 Stunden je 2 Tiere pro Gruppe getötet. Auch hier schwankten die Serum-Mebendazol-Konzentrationen stark (Tabelle 25 und Abb. 19). In der 500 ppm-Gruppe lagen Werte zwischen 1,65 und 7,25 $\mu\text{mol/l}$ vor, in der 1000 ppm-Gruppe zwischen 0,38 und 6,73 $\mu\text{mol/l}$. Deutliche tagesezeitliche Unterschiede waren nicht erkennbar (Abb. 19).

Tab. 23: Mebendazolkonzentration im Serum nicht infizierter ICR-Mäuse nach peroraler Mebendazolapplikation von 400 oder 500 ppm Wirkstoff im Futter am 10., 15., 20. und 30. Behandlungstag gemessen bei je 2 Tieren. Zeitpunkt der Blutentnahme 08.00.

Versuch Gruppe	Mebendazol ppm	Therapiedauer (Tage)	Durchschnittl. Mebendazolverbrauch in mg/kg KGW und Tag	Mebendazolkonzentration im Serum in $\mu\text{mol/l}$ 1. Tier	2. Tier
ETM 53					
I A	400	10	125	4,51	3,61
I B	500	9*)	81	0,67	0,79
I C	Kontrolle	10	-	nicht nachweisbar	
II A	400	11*)	86	1,88	
II B	400	15	85	nicht auswertbar	
II C	500	9*)	94	1,68	0,50
III A	400	11*)	-	nicht nachweisbar	
III B	400	20	75	-	1,81
III C	500	9*)	110	2,15	3,98
IV A	Kontrolle	20	98	nicht nachweisbar	
IV B	400	30	-		
IV C	500	8*)	139	2,12	1,61
	Kontrolle	30	163	-	-
			-	nicht nachweisbar	

*) frühzeitig getötet wegen schlechtem Allgemeinbefinden;

†) tot im Käfig aufgefunden, kein Serum gewonnen

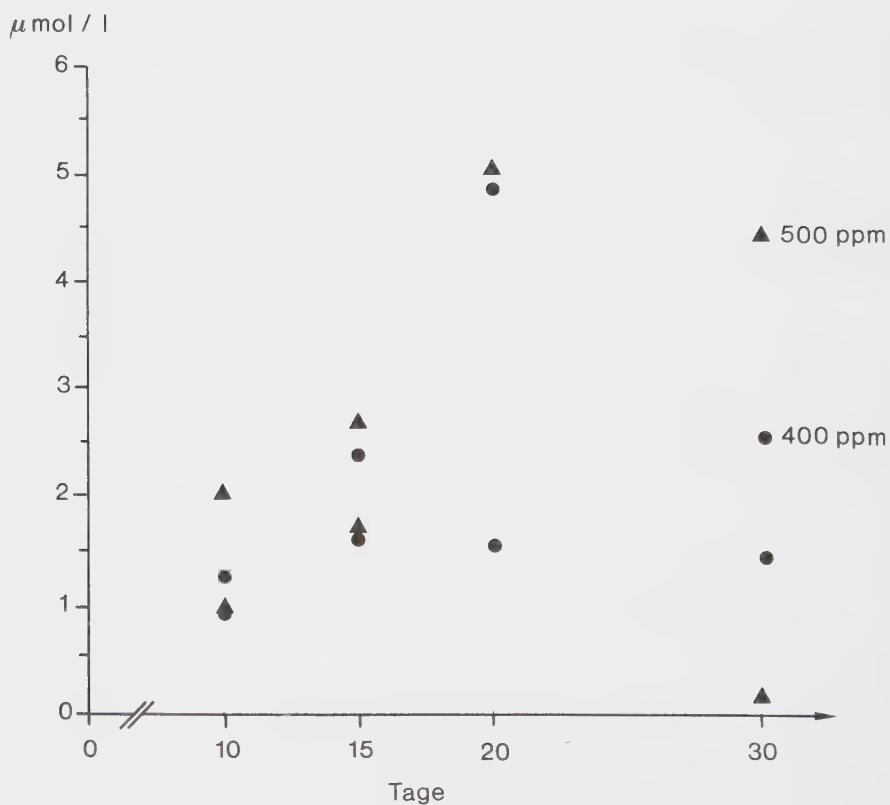
Tab. 24:

Mebendazolkonzentration im Serum nicht infizierter Meriones nach peroraler Mebendazolapplikation von 400 oder 500 ppm Wirkstoff im Futter gemessen am 10., 15., 20. und 30. Behandlungstag bei je 2 Tieren (vgl. Abb. 18). Zeitpunkt der Blutentnahme 08.00.

Versuch Gruppe	Mebendazol ppm	Therapiedauer (Tage)	Durchschnittl. Mebendazolverbrauch in mg/kg KGW und Tag	Mebendazolkonzentration im Serum in $\mu\text{mol/l}$	1. Tier	2. Tier
ETM 54						
I A	400	10	29	1,23	0,92	
I B	500	10	37	1,99	0,93	
I C	Kontrolle	10	-	nicht nachweisbar		
II A	400	15	31	1,60	2,28	
II B	500	15	42	2,64	1,63	
II C	Kontrolle	15	-	nicht nachweisbar		
III A	400	20	31	1,50	4,83	
III B	500	20	46	nicht auswertbar	4,95	
III C	Kontrolle	20	-	nicht nachweisbar		
IV A	400	30	33	1,39	2,52	
IV B	500	30	41	0,13	4,37	
IV C	Kontrolle	30	-	nicht nachweisbar		

Abb. 18 **Mebendazolspiegel im Serum nicht infizierter Meriones nach peroraler Behandlung** (s.Tab.24)

Zeitpunkt der Blutentnahme : 8 Uhr



Tab. 25: Tagesverlauf der Mebendazolkonzentration im Serum nicht infizierter Meriones nach peroraler Mebendazolapplikation von 500 oder 1000 ppm Wirkstoff im Futter (vgl. Abb. 19).

Je 2 Tiere pro Gruppe wurden 4-stündlich entblutet.

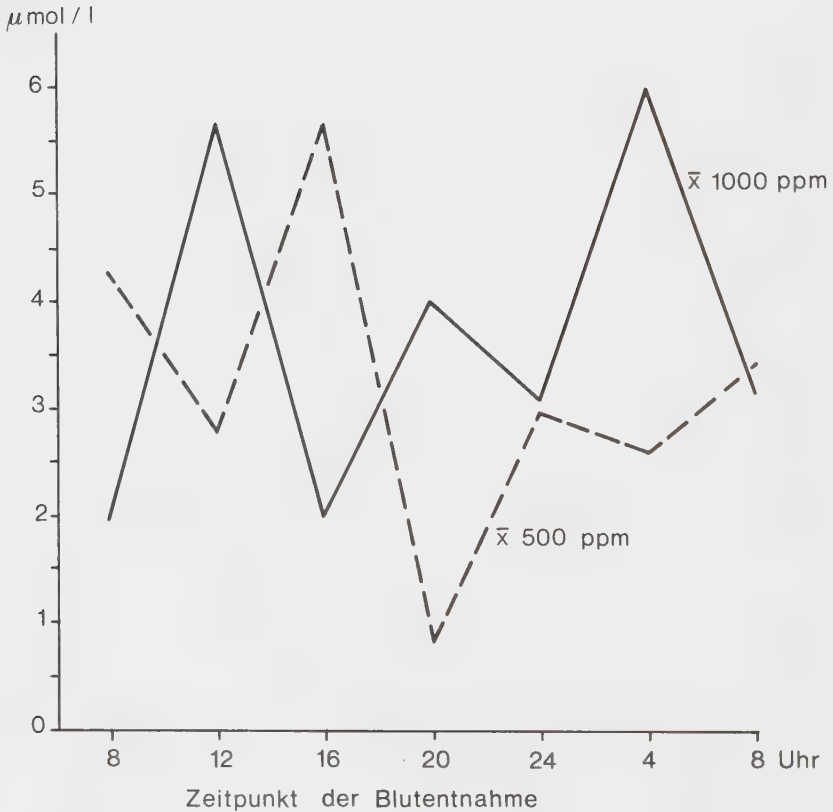
Zeitpunkt der Blutentnahme	500 ppm Mebendazol		1000 ppm Mebendazol	
	Serumkonzentrationen in $\mu\text{mol/l}$			
	Einzelwerte	Mittelwerte	Einzelwerte	Mittelwerte
08.00	1,84 2,05	1,95	4,42 2,80	4,27
12.00	4,43 6,87	5,65	4,02 1,57	2,80
16.00	1,65 2,34	2,00	4,58 6,73	5,65
20.00	2,39 5,57	3,98	0,38 1,28	0,83
24.00	2,66 3,46	3,06	2,39 3,42	2,91
04.00	4,67 7,25	5,96	1,76 3,38	2,57
08.00	2,28 3,97	3,13	2,61 5,18	3,90

Abb. 19

Tagesverlauf der Mebendazol-Konzentration im Serum nicht infizierter Meriones nach peroraler Applikation von 500 oder 1000 ppm Wirkstoff im Futter (vergl. Tab. 25)

Entbluten 4 stündlich mit Beginn um 8 Uhr

Behandlungsdauer : 1 Woche



2.2 Mebendazol-Konzentrationen im Serum nach intraperitonealer Mebendazol-Applikation

In dieser Versuchsreihe wurden 29 nicht infizierte ICR-Mäuse intraperitoneal mit einer 2 %igen Mebendazol-Suspension in Tagesdosen von 50 mg/kg KGW und 100 mg/kg KGW behandelt. Die Behandlung dauerte 5 bzw. 10 Tage. Jeweils 4 Stunden nach der letzten Injektion, die jeweils zur selben Tageszeit erfolgte, wurden die Tiere entblutet.

Ergebnisse

a. Arzneimittelverträglichkeit

Sowohl die 5-tägige als auch die 10-tägige Behandlung erwies sich als gut verträglich. Die Injektionen bereiteten den Mäusen nur während kurzer Zeit nach der Applikation Schmerzen (vgl. dazu Abschnitt D. 1.1.1).

Bei der Sektion der Tiere fand ich im Abdomen zahlreiche weissliche, kaugummiartige Massen, die die abdominalen Organe partiell bedeckten und stellenweise das Darmkonvolut verklebten. Die Peritonealhöhle einzelner Tiere enthielt wenig rötliche Flüssigkeit (Anzeichen beginnender Peritonitis).

b. Mebendazol-Konzentrationen

Bei einer Dosierung von 50 mg/kg KGW resultierten Serum-Mebendazol-Konzentrationen zwischen 0,38 und 1,46 $\mu\text{mol/l}$. Tagesdosen von 100 mg/kg KGW führten zu Konzentrationen von 0,32 bis 1,51 $\mu\text{mol/l}$ (Tabelle 26).

Tab. 26: Mebendazolkonzentrationen im Serum nicht infizierter ICR-Mäuse 4 Stunden nach letzter i.p.-Injektion von täglich 50 mg/kg KGW oder 100 mg/kg KGW einer 2 %igen Mebendazol-Suspension.
Zeitpunkt der Blutentnahme 16.00.

Anzahl Tiere	Dosis mg/kg	Therapiedauer Tage	Mebendazol-Konzentration im Serum:	
			$\bar{x}$	$\mu\text{mol/l}$ Min. - Max.
5	50	5	0,60	0,38 - 1,03
9	50	10	0,84	0,42 - 1,46
5	100	5	0,79	0,40 - 1,09
10	100	10	0,95	0,32 - 1,51

3. Hodenfunktion nach Mebendazol-Therapie

Da bei Untersuchungen von MARSBOOM (1970) über die chronische Toxizität von Mebendazol bei Ratten eine Hemmung der Spermiogenese sowie Tubulusdegenerationen in den Testes beobachtet worden waren (vgl. Abschnitt B. 2.1), sollte die Fruchtbarkeit männlicher ICR-Mäuse nach 90-tägiger peroraler Mebendazol-Applikation überprüft werden.

30 männliche, 8 Wochen alte ICR-Mäuse wurden in Gruppen zu je 10 Tieren eingeteilt. Während 90 Tagen erhielten 20 Böcke ein mit 400 ppm Mebendazol mediziertes Futter ad libitum. Am 95. Tag wurden 9 Tiere (ein Tier war infolge Rivalitätskämpfen eingegangen) aus der behandelten Gruppe und 5 Mäuse aus der Kontrollgruppe mit Chloroform getötet. Die Hoden wurden gewogen (siehe Tabelle 27) und anschliessend in 4 % Formalin fixiert.

Ergebnisse

a. Hodengewichte

Die Hodengewichte der behandelten Mäuse waren gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt (Tabelle 27). Histologisch waren jedoch keine pathologische Veränderungen feststellbar.

b. Fruchtbarkeit

Die restlichen 5 Kontrolltiere und 10 der 90 Tage mit Mebendazol behandelten Böcke wurden mit 5 bzw. 10 virginellen 10 Wochen alten Weibchen gepaart. Die Männchen versuchten sogleich, ob behandelt oder nicht, die Weibchen zu begatten. Innerhalb von 20 bis 23 Tagen warfen alle 5 Weibchen aus der Kontrollgruppe, wobei die Wurfgrösse zwischen 8 und 18 Tieren variierte.

Alle 10 Weibchen, die von behandelten Böcken begattet wurden, brachten innerhalb von 20 bis 27 Tagen Würfe von durchschnittlich 12 Jungen zur Welt (Tabelle 27).

Tab. 27: Einfluss einer 90-tägigen peroralen Mebendazol-Applikation (400 ppm im Futter) auf die Fortpflanzungsfähigkeit männlicher ICR-Mäuse

Versuch Gruppe	Anzahl Tiere	Therapie	Männchen Hodengewichte in g $\bar{x}$ Min. - Max.	Weibchen Geburtstermin in Tagen nach Beginn der Paarung $\bar{x}$ Min. - Max.	p
ETM 56					
I	5	keine	0,8 0,62 - 0,93		-
II	9	Mebendazol	0,6 0,45 - 0,74		<0,01
I A	5	keine		21 20 - 23 13,2 8 - 18	-
II A	10	Mebendazol		22,6 20 - 27 11,9 5 - 16	n.s.

n.s. = nicht signifikant

E. DISKUSSION

1. Mesocestoides corti

In den eigenen Versuchen mit M. corti in Mäusen konnten frühere Beobachtungen (HEATH et al., 1975; ECKERT und POHLENZ, 1976; BARANDUN, 1978) über die gute Wirkung von Mebendazol auf Tetrathyridien dieser Zestodenart bestätigt werden. Weiterhin wurde festgestellt, dass die intraperitoneale Applikation einer 2 %igen Mebendazol-Suspension bei einem erheblichen Teil der Versuchstiere zu Unverträglichkeitserscheinungen und Todesfällen führen kann. Diese dürften wahrscheinlich auf eine Peritonitis, verursacht durch Mebendazol-Kristalle, zurückzuführen sein. Die intraperitoneale Mebendazol-Behandlung (50 mg/kg KGW) erwies sich zwar als gut wirksam gegen die Tetrathyridien von M. corti, doch ist sie wegen der beschriebenen Nebenwirkungen kein Ersatz für die perorale Applikation von Mebendazol.

In weiteren Versuchen am gleichen Infektionsmodell erwies sich ein wasserlösliches Fenbendazol-Derivat (S 76 5453) in einer Tagesdosis von 50 mg/kg KGW bei subkutaner Injektion als unwirksam. Gleiches gilt für Palmitinsäure-Thymolester (Thymoloverm^(R)) in einer Tagesdosis von 0,03 ml/kg KGW. Aus dem zuletzt erwähnten Befund konnte abgeleitet werden, dass bei diesem Präparat auch keine Wirkung gegen E. multilocularis zu erwarten sei, was spätere eigene Versuche bestätigten.

Als wesentlichstes Resultat der Versuche mit M. corti ist festzuhalten, dass nach dem derzeitigen Stand der Entwicklung die parenterale Behandlung mit den erwähnten Substan-

zen keine Alternative zur peroralen Behandlung mit Benzi-
midazol-Derivaten darstellt.

2. Echinococcus multilocularis

In Fortsetzung früherer, in unserem Institut durchgeführ-
ter Untersuchungen (ECKERT und POHLENZ, 1976; BARANDUN,
1978; ECKERT et al., 1978) ergaben die eigenen Experimente
eine weitere Bestätigung der Wirksamkeit verschiedener Ben-
zimidazol-Derivate (Albendazol, Fenbendazol, Flubendazol,
Mebendazol) auf intraperitoneal oder subkutan gelegene Me-
tazestoden von E. multilocularis in Meriones. Dabei erga-
ben sich folgende neue Aspekte:

Einerseits konnte gezeigt werden, dass durch eine perorale
Langzeitbehandlung mit Mebendazol die Bildung von "Meta-
stasen" der Metazestoden von E. multilocularis in Meriones
während der Therapie völlig unterbunden werden kann. Mög-
licherweise spielt dieser Effekt eine wichtige Rolle für
die beim Menschen mit E. multilocularis-Befall beobachtete
"Stabilisierung" des Krankheitsprozesses unter Langzeit-
therapie mit Mebendazol (WILSON et al., 1978; WILSON und
RAUSCH, 1980; MÜLLER et al., 1980). Zum anderen konnte in
zahlreichen Experimenten wiederum eindeutig bewiesen wer-
den, dass Metazestoden von E. multilocularis unter dem
Einfluss einer Therapie mit Mebendazol oder anderen Benzi-
midazol-Derivaten nicht proliferieren, doch bleibt in den
meisten Fällen die Potenz dazu erhalten.

Dazu liess sich nachweisen, dass nach längerem Therapie-
Einfluss selbst sehr kleine Parasitenmassen von ca. 15 bis
100 mg zu neuem Wachstum nach Therapieabschluss befähigt
sind. Dies ist auch dann der Fall, wenn die Parasiten in
toto, also ohne angeschnitten zu sein, in homologe Tiere

transplantiert werden oder wenn sie in den behandelten Tieren nach Therapieende verbleiben. Unklar ist bisher, welche Teile oder Zellen der Keimschicht für das Überleben des Parasitengewebes verantwortlich sind. Ausgehend von den allgemeinen Kenntnissen über den Stoffwechsel von Helminthen (VON BRAND, 1979) darf vermutet werden, dass Zellen von E. multilocularis auch unter sehr geringem O₂ Partialdruck oder anaerob (z. B. im Zentrum eines nekrotischen Gewebeteiles) über längere Zeit überleben können.

Durch diese Beobachtungen und Überlegungen wird deutlich, wie schwierig es sein dürfte, durch Chemotherapie einen vollständigen, parasitiziden Effekt gegen Metazestoden von E. multilocularis zu erzielen. In bezug auf die Therapie-Möglichkeiten dieses Parasiten-Befalles beim Menschen lassen die derzeitigen Kenntnisse über die Wirksamkeit von Benzimidazol-Derivaten den Schluss zu, dass durch Langzeit- oder Dauertherapie bestenfalls eine Hemmung der Parasitenproliferation, aber in der Regel keine Abtötung zu erwarten sein dürfte. In diesem Zusammenhang ist noch darauf hinzuweisen, dass Mebendazol vom Menschen schlechter absorbiert wird als beim Nagetier und dies die Erfolgsaussichten noch verringert (siehe Punkt 3 der Diskussion). Daher dürfen die derzeitigen Erfolgschancen der Behandlung der E. multilocularis- Infektion des Menschen mit peroralen Gaben von Mebendazol oder anderen Benzimidazol-Derivaten als nicht zu optimistisch eingeschätzt werden.

Die eigenen Versuche ergaben ferner, dass die intraperitoneale Applikation von Mebendazol gegen E. multilocularis zwar wirksam aber schlecht verträglich und Palmitinsäure-Thymolester in gleicher Indikation unwirksam ist.

3. Mebendazol-Bestimmungen im Serum nicht infizierter Tiere

Die in unseren Versuchen erstmals durchgeführten Messungen der Mebendazolkonzentration im Serum kleiner Labortiere mittels Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) zeigten, dass sowohl bei intraperitonealer als auch bei peroraler Applikation des Arzneimittels die Serum-Mebendazol-Konzentrationen nicht infizierter Tiere starken individuellen Schwankungen unterlagen.

ICR-Mäuse, die 5 oder 10 intraperitoneale Mebendazol-Injektionen in der Dosierung von 50 bzw. 100 mg/kg KGW erhalten hatten, wiesen 4 Stunden nach der letzten Injektion Serum-Mebendazol-Konzentrationen zwischen 0,38 bis 1,46 $\mu\text{mol/l}$ bzw. 0,32 bis 1,51 $\mu\text{mol/l}$ auf.

Während einer 30-tägigen peroralen Mebendazol-Applikation mit 400 bzw. 500 ppm Wirkstoff im Futter lagen die Messwerte am 10., 15., 20. und 30. Behandlungstag bei ICR-Mäusen zwischen 0,5 bis 4,5 $\mu\text{mol/l}$, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten nach 400 bzw. 500 ppm Mebendazol auftraten. Einerseits lassen sich die individuellen Schwankungen der Mebendazolkonzentrationen im Serum durch den sehr unterschiedlichen Futter- und somit Mebendazolverbrauch pro Tier erklären, andererseits dürften die Resorptionsverhältnisse im Darm für Mebendazol von Tier zu Tier sehr verschieden sein.

Meriones, die nach dem gleichen Schema behandelt und entblutet wurden, wiesen Messwerte zwischen 0,1 bis 5,0 $\mu\text{mol/l}$ auf. Der tägliche Wirkstoffverbrauch (Mittelwert aller Gruppen) betrug aber nur 35 % desjenigen der oben erwähnten ICR-Mäuse. Dies lässt vermuten, dass Meriones das im Darm befindliche Mebendazol besser resorbieren.

Weiterhin beobachteten wir den Verlauf der Mebendazolkonzentration im Serum nicht infizierter Meriones während 24 Stunden, nachdem die Tiere bereits 1 Woche ein mit 500 ppm bzw. 1000 ppm medikiertes Futter ad libitum erhalten hatten. Die Werte beider Gruppen lagen im Bereich zwischen 0,4 bis 7,2 $\mu\text{mol/l}$, ein eigentliches Tagesprofil war nicht vorhanden.

MÜNST et al. (1980) untersuchten die Plasma-Mebendazolkonzentrationen bei 3 freiwilligen Probanden, die 1,5 g Mebendazol zu einem reichhaltigen Frühstück erhielten. Nach 2 bis 4 Stunden waren maximale Plasma-Mebendazolkonzentrationen von 26 bis 41 ng/ml messbar; nüchterne Probanden dagegen wiesen nur Werte zwischen Null und 6 ng/ml auf. Fünf Patienten mit E. multilocularis-Befall, die unter Dauertherapie mit täglich 1 bis 3 g Mebendazol standen, wiesen Nüchternwerte von 0 bis 65 ng/ml, 3 Stunden nach Mebendazol-Einnahme 55 bis 250 ng/ml auf.

WILSON et al. (1978) untersuchten bei zwei E. multilocularis-Patienten unter Dauertherapie mit täglich 40 mg/kg KGW Mebendazol die Plasma-Mebendazolspiegel vor und nach oraler Gabe von 1 g Mebendazol. Die Werte lagen zwischen 12 bis 84 ng/ml.

Die vorliegenden Werte lassen erkennen, dass bei kleinen Labornagetieren nach peroralen Mebendazolgaben von 500 ppm Wirkstoff im Futter (entspricht ca. 30 bis 50 mg/kg KGW und Tag) die Serum-Mebendazol-Konzentrationen etwa um einen Faktor 10 höher sind, als die Plasma-Mebendazol-Werte bei entsprechender Dosierung beim Menschen. Nach intraperitonealen Mebendazol-Injektionen sind die Serum-Mebendazolkonzentrationen tiefer als nach entsprechender peroraler Mebendazolverabreichung im Futter.

In weiteren Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe (WITASSEK et al., 1981) konnte unterdessen gezeigt werden, dass bei Meriones Serum-Mebendazol-Konzentrationen über 0,25 $\mu\text{mol/l}$ mit einer Reduktion der Parasitenmasse zwischen 90 bis 99 % korreliert waren. Das Parasitengewicht war signifikant und negativ korreliert mit der Mebendazol-Konzentration im Serum und der Therapiedauer, aber nicht mit dem Mebendazol-Gehalt des Futters (= Dosis). Bei Patienten wurden geringere Mebendazol-Spiegel im Serum gemessen. Nur 19 % erreichten Konzentrationen über 0,25 $\mu\text{mol/l}$ im Serum.

Diese Daten zeigen, dass in weiteren Untersuchungen angestrebt werden sollte, stabile Serum-Mebendazol-Spiegel von 0,25 $\mu\text{mol/l}$ oder höher zu erreichen. Möglichkeiten dazu wären die individuelle Dosierung aufgrund der gemessenen Mebendazol-Spiegel im Serum oder die Verbesserung der Absorptionsrate der Medikamente durch verschiedene Massnahmen. Allerdings muss dabei bedacht werden, dass die Toxizität der Mittel durch Erhöhung der Absorptionsrate steigen könnte.

Die dargestellten Ergebnisse sind als Fortschritte in unseren Kenntnissen auf dem Gebiet der lange vernachlässigten Chemotherapie der Echinokokkose anzusehen. Es bleibt jedoch noch viel Entwicklungsarbeit bis zur Erreichung einer sicheren und erfolgreichen Chemotherapie der Echinokokkose zu leisten.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Untersuchungen an 189 Mäusen und 467 Meriones unguiculatus zur Wirksamkeit verschiedener Anthelminthika gegen Metazestoden von Mesocestoides corti und Echinococcus multilocularis hatten folgende Ergebnisse:

- Mebendazol, intraperitoneal in 2 %iger Suspension in einer Tagesdosis von 50 mg/kg Körpergewicht (KGW) vom 7. bis 17. Tag post infectionem (p.i.) appliziert, war bei Mäusen zu 100 % wirksam gegen intraperitoneal und in die Leber eingewanderte Metazestoden (Tetrathyridien) von M. corti. In einem Versuch wurde diese Therapie von den Tieren vertragen, in einem weiteren führte sie ab dem 5. Behandlungstag zu schweren Unverträglichkeitserscheinungen.
- Die subkutane Behandlung mit einem wasserlöslichen Fenbendazol-Derivat (S 76 5453)-täglich für 10 Tage mit 50 mg/kg KGW - oder intramuskuläre Injektionen von Palmitinsäure-Thymolester (Thymoloverm^R) (0,03 ml/kg KGW) waren gegen Tetrathyridien unwirksam.
- In Versuchen mit Meriones, die intraperitoneal mit Metazestoden von E. multilocularis infiziert worden waren, bewirkten Albendazol, Fenbendazol, Flubendazol und Mebendazol in einer Dosierung von 500 ppm Wirkstoff im Futter (etwa 30 - 50 mg/kg KGW/Tag) bei Behandlungsbeginn am 7. oder 40. Tag p.i. und einer Therapiedauer zwischen 60 und 300 Tagen eine signifikante (83 - 99 %) Hemmung des Parasitenwachstums. Eine Abtötung des Parasitengewebes wurde jedoch in den meisten Fällen nicht erreicht, wie histologische Untersuchungen und Transplantationsexperimente ergaben.

- In einem Experiment mit insgesamt 90 Meriones konnte gezeigt werden, dass durch eine perorale Behandlung mit 500 ppm Mebendazol von 300 Tagen Dauer bei subkutan am Nacken mit E. multilocularis infizierten Tieren die Metastasierung vollständig verhindert wurde. Von den nicht behandelten Kontrolltieren wiesen 70 % Metastasen in den regionären Lymphknoten und/oder in der Lunge auf. Die Überlebensrate in der behandelten Gruppe war deutlich höher als in der unbehandelten.
- Eine intraperitoneale Behandlung mit einer 2 %igen Mebendazol-Suspension (50 mg/kg KGW während 2 x 10 Tagen, beginnend am 7. oder 40. Tag p.i.) hemmte bei Meriones das Wachstum intraperitoneal gelegenen Metazestodengewebes signifikant, doch gingen ab dem 40. Tag p.i. 70 % der Versuchstiere ein. Parasiten und abdominale Organe waren mit Arzneimittelablagerungen bedeckt.
- Mehrfache intraperitoneale Injektionen eines Fenbendazol-Derivates (S 76 5453) in einer Tagesdosis von 50 mg/kg KGW erwies sich bei Meriones als unverträglich. Tägliche intraperitoneale Injektionen von Palmitinsäure-Thymolester (Thymoloverm^R) an 2 x 10 Tagen in einer Tagesdosis von 0,06 ml /kg KGW waren gegen Metazestoden von E. multilocularis in Meriones unwirksam.
- Nach 90-tägiger Behandlung mit 400 ppm Mebendazol im Futter war bei männlichen Mäusen zwar eine Verminderung des Hodengewichtes feststellbar, doch zeigten sich histologisch keine morphologischen Veränderungen des Hodengewebes. Die Fruchtbarkeit der Tiere war nicht gestört, wie in einem Paarungsversuch nachgewiesen werden konnte.
- Die durch Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie ermittel-

ten Konzentrationen von Mebendazol im Serum nicht infizierter Mäuse schwankten nach peroraler Behandlung mit 400 ppm oder 500 ppm am 10., 15., 20. bzw. 30. Therapietag zwischen 0,50 und 4,52 $\mu\text{mol/l}$ Serum, bei Meriones zwischen 0,13 und 4,97 $\mu\text{mol/l}$.

- Bei intraperitonealer Behandlung von Mäusen mit 50 mg/kg KGW Mebendazol wurden Serum-Konzentrationen zwischen 0,38 und 1,46 $\mu\text{mol/l}$ gemessen, bei Tagesdosen von 100 mg/kg KGW zwischen 0,32 und 1,51 $\mu\text{mol/l}$.
- Bei Meriones, die bereits eine Woche 500 bzw. 1000 ppm Mebendazol im Futter erhalten hatten, waren keine signifikanten Konzentrationsunterschiede oder tageszeitliche Schwankungen der Arzneimittelkonzentration, gemessen in 4-Stunden-Intervallen während einer 24-Stunden-Periode, im Serum nachweisbar.

BURKHARDT, B.:

Contributions to experimental chemotherapy of larval echinococcosis with studies on the bio-availability of mebendazole in rodents.

Vet. Diss. Zürich, 1981

SUMMARY

Experiments with 189 mice and 467 jirds (Meriones unguiculatus) on the efficacy of various anthelmintics against metacestodes of Mesocostoides corti and Echinococcus multilocularis had the following results:

- Mebendazole intraperitoneally applied as a 2 % suspension in daily doses of 50 mg/kg body weight (b.w.) to mice from days 7 to 17 postinfection with tetrathyridia of M. corti was 100 % effective against the parasites located in the peritoneal cavity and the liver. This therapy was tolerated in one experiment but caused severe side effects and lethality in another.
- Peroral mebendazole treatment with 400 ppm of the drug in the food between days 7 to 27 postinfection also resulted in a 100 % efficacy against tetrathyridia.
- Subcutaneous treatment with a water-soluble fenbendazole derivative (S 76 5453) - daily for 10 days at 50 mg/kg b.w. - or intramuscular injections of a palmitineacid-thymol-ester (Thymoloverm^R) (0,03 ml/kg b.w.) were ineffective against tetrathyridia.

- In Meriones intraperitoneally infected with metacestodes of E. multilocularis peroral treatment with 500 ppm albendazole, fenbendazole, flubendazole and mebendazole (about 30 - 50 mg/kg b.w. per day) applied in the food from days 7 or 40 postinfection during 60 to 300 days caused a significant (83 to 99 %) reduction of parasite weights in the treated groups as compared with the untreated controls. However, in most cases the parasites were not killed as demonstrated by histological examinations and by transplantation experiments.
- In an experiment involving a total number of 90 Meriones it was demonstrated that peroral treatment with 500 ppm mebendazole for 300 days completely prevented metastases formation in animals subcutaneously infected with E. multilocularis. In untreated control animals 70 % of the animals had parasite metastases in the regional lymph nodes and/or the lungs. Further, the survival rate in the treated group was distinctly higher than in the untreated.
- Intraperitoneal treatment with a 2 % mebendazole suspension at a daily dose of 50 mg/kg b.w. for 2 x 10 days starting at days 7 or 40 postinfection, respectively, significantly inhibited proliferation of intraperitoneally located E. multilocularis in Meriones. However, 70 % of the treated animals died after day 40 postinfection. Abdominal organs and parasites were covered with drug remnants.
- Intraperitoneal infections of a fenbendazole derivate (S 76 5453) at daily doses of 50 mg/kg b.w. was not tolerated by Meriones. Palmitineacid-thymolester (Thymoloverm^R) intraperitoneally injected for 2 x 10 days in daily doses of 0.06 ml/kg b.w. was ineffective against metacestodes of E. multilocularis in Meriones.

- After 90 days of treatment with 400 ppm mebendazole in the food of male mice a significant fresh weight reduction of the testes was observed, but histological changes of the germinative tissue was not detected. Fertility of these animals was not impaired as demonstrated by pairing experiments.
- Mebendazole concentrations in sera of uninfected mice, determined by high pressure liquid chromatography, at days 10, 15, 20 or 30 after initiation of peroral treatment with 400 ppm or 500 ppm of the drug in the food varied between 0.50 and 4.52 $\mu\text{mol/l}$ and between 0.13 and 4.97 $\mu\text{mol/l}$ in Meriones.
- Intraperitoneal treatment of mice with a 2 % mebendazole suspension at a daily dose of 50 mg/kg b.w. resulted in serum concentrations of the drug between 0.38 and 1.46 $\mu\text{mol/l}$ and between 0.32 and 1.51 $\mu\text{mol/l}$ after treatment with 100 mg /kg b.w.
- In Meriones which had been perorally treated during one week with 500 ppm or 1000 ppm mebendazole no significant differences in drug serum concentrations and their fluctuations measured at 6 different times during a 24 hours period could be detected.

1. Zusammenstellung der Chemotherapieversuche:

Versuch Gruppe	Parasit	Inf. modus	Wirkstoff	Applikationsart	Dosierung	Behandlungsdauer Tage p.i.	Vitalitäts-test
ETM 48							
I	Mesocestoides corti	i.p.	Mebendazol	i.p.	50 mg/kg	7. - 17.	in vitro
II		i.p.	S 76 5453	s.c.	50 mg/kg	7. - 17.	in vitro
III		i.p.	Thymol	i.m.	0,03 ml/kg	7. - 17.	in vitro
IV		i.p.	Kontrolle	-	-	-	in vitro
ETM 55							
I	Mesocestoides corti	i.p.	Mebendazol	p.o.	400 ppm	7. - 27.	in vitro
II		i.p.	Mebendazol	i.p.	50 mg/kg	7. - 12.	nein
III		i.p.	Mebendazol	i.p.	50 mg/kg	7. - 17.	nein
IV		i.p.	Mebendazol	i.p.	25 mg/kg	7. - 12.	nein
V		i.p.	Mebendazol	i.p.	25 mg/kg	7. - 17.	nein
VI		i.p.	Kontrolle	-	-	-	in vitro
VII	-	-	Kontrolle	-	-	-	nein
ETM 40							
I	Echinococcus multilocularis	i.p.	Kontrolle	-	-	-	nein
II		i.p.	Mebendazol	p.o.	500 ppm	7. - 207.	ETM 40 A II
II a		i.p.	Mebendazol	p.o.	500 ppm	40. - 207.	ETM 40 A II a
III		i.p.	Fenbendazol	p.o.	500 ppm	7. - 207.	ETM 40 A III
III a		i.p.	Fenbendazol	p.o.	500 ppm	40. - 207.	ETM 40 A III a
IV		i.p.	Flubendazol	p.o.	500 ppm	7. - 207.	ETM 40 A IV
IV a		i.p.	Flubendazol	p.o.	500 ppm	40. - 207.	ETM 40 A IV a
ETM 46							
I	-	-	Kontrolle	-	-	-	nein
II	Echinococcus multilocularis	s.c.	Kontrolle	-	-	-	ETM 46 A II
III		s.c.	Mebendazol	p.o.	500 ppm	7. - 307.	ETM 46 A III
ETM 50							
I	Echinococcus multilocularis	i.p.	Mebendazol	p.o.	500 ppm	7. - 67.	ETM 50 A I
II		i.p.	Mebendazol	i.p.	50 mg/kg	7. - 17., 37. - 47.	ETM 50 A II
III		i.p.	Albendazol	p.o.	500 ppm	7. - 67.	ETM 50 A III
IV		i.p.	Kontrolle	-	-	-	ETM 50 A IV
ETM 51							
I	Echinococcus multilocularis	i.p.	Mebendazol	p.o.	500 ppm	40. - 100.	nein
II		i.p.	Mebendazol	i.p.	50 mg/kg	40. - 50., 70. - 80.	nein
III		i.p.	Albendazol	p.o.	500 ppm	40. - 100.	nein
IV		i.p.	Kontrolle	-	-	-	nein
ETM 58							
I	Echinococcus multilocularis	i.p.	Fenbendazol	p.o.	500 ppm	7. - 12.	ETM 58 A I
II		i.p.	Kontrolle	-	-	-	ETM 58 A II
ETM 59							
I	Echinococcus multilocularis	i.p.	Kontrolle	-	-	-	nein
II		i.p.	Thymol	i.p.	0,06 ml/kg	7. - 17., 37. - 47.	nein
III		i.p.	S 76 5453	i.p.	50 mg/kg	7. - 17., 37. - 47.	nein

2. Zusammenstellung der Versuche zur Bestimmung der Mebendazolkonzentration im Serum

Versuchs- Gruppe	Tierart	Infektion	Wirkstoff	Applika- tionsart	Dosierung	Behandlungs- dauer in Tagen	Entblutung
<u>ETM 53</u>							
I A	ICR-Maus	keine	Mebendazol	p.o.	400 ppm	10	10. Tag
I B	ICR-Maus	keine	Mebendazol	p.o.	500 ppm	10	10. Tag
I C	ICR-Maus	keine	Kontrolle	-	-	-	10. Tag
II A	ICR-Maus	keine	Mebendazol	p.o.	400 ppm	15	15. Tag
II B	ICR-Maus	keine	Mebendazol	p.o.	500 ppm	15	15. Tag
II C	ICR-Maus	keine	Kontrolle	-	-	-	15. Tag
III A	ICR-Maus	keine	Mebendazol	p.o.	400 ppm	20	15. Tag
III B	ICR-Maus	keine	Mebendazol	p.o.	500 ppm	20	20. Tag
III C	ICR-Maus	keine	Kontrolle	-	-	-	20. Tag
IV A	ICR-Maus	keine	Mebendazol	p.o.	400 ppm	30	30. Tag
IV B	ICR-Maus	keine	Mebendazol	p.o.	500 ppm	30	30. Tag
IV C	ICR-Maus	keine	Kontrolle	-	-	-	30. Tag
<u>ETM 54</u>							
I A	Meriones	keine	Mebendazol	p.o.	400 ppm	10	10. Tag
I B	Meriones	keine	Mebendazol	p.o.	500 ppm	10	10. Tag
I C	Meriones	keine	Kontrolle	-	-	-	10. Tag
II A	Meriones	keine	Mebendazol	p.o.	400 ppm	15	15. Tag
II B	Meriones	keine	Mebendazol	p.o.	500 ppm	15	15. Tag
II C	Meriones	keine	Kontrolle	-	-	-	15. Tag
III A	Meriones	keine	Mebendazol	p.o.	400 ppm	20	15. Tag
III B	Meriones	keine	Mebendazol	p.o.	500 ppm	20	20. Tag
III C	Meriones	keine	Kontrolle	-	-	-	20. Tag
IV A	Meriones	keine	Mebendazol	p.o.	400 ppm	30	30. Tag
IV B	Meriones	keine	Mebendazol	p.o.	500 ppm	30	30. Tag
IV C	Meriones	keine	Kontrolle	-	-	-	30. Tag
<u>ETM 61</u>							
I	Meriones	keine	Mebendazol	p.o.	500 ppm	7	7. Tag
II	Meriones	keine	Mebendazol	p.o.	1000 ppm	7	4-stündl. 7. Tag
<u>ETM 44 und ETM 52</u>							
I	ICR-Maus	keine	Mebendazol	i.p.	50 mg/kg	5	5. Tag
II	ICR-Maus	keine	Mebendazol	i.p.	50 mg/kg	10	10. Tag
III	ICR-Maus	keine	Mebendazol	i.p.	100 mg/kg	5	5. Tag
IV	ICR-Maus	keine	Mebendazol	i.p.	100 mg/kg	10	10. Tag
V	ICR-Maus	keine	Kontrolle	-	-	-	10. Tag
<u>ETM 56</u>							
I	ICR-Maus	keine	Kontrolle	-	-	-	90. Tag
I A	ICR-Maus	keine	Kontrolle	-	-	-	Fertilitäts- test
II A	ICR-Maus	keine	Mebendazol	p.o.	400 ppm	90	90. Tag
II B	ICR-Maus	keine	Mebendazol	p.o.	400 ppm	90	Fertilitäts- test

p.o. = peroral

i.p. = intraperitoneal

i.m. = intramuskulär

s.c. = subkutan

H. LITERATURVERZEICHNIS

- AKOVBIANTZ, A., J. ECKERT, U. HESS und M. SCHMID (1977)
Clinical experience with mebendazole treatment of human
echinococcosis
XI Int. Congr. Hydatidoses, Athens, May 30 - June 2, 1977
- AMMANN, R., A. AKOVBIANTZ, J. ECKERT (1979)
Chemotherapie der Echinokokkose des Menschen mit Meben-
dazol (Vermox)
Vorläufige klinische Erfahrungen
Schweiz. med. Wschr. 109, 148-151
- BAEDER, C., H. BÄHR, O. CHRIST, D. DÜWEL, H.M. KELLNER,
R. KIRSCH, H. LOEWE, E. SCHULTES, E. SCHÜTZ and H. WESTEN
(1974)
Fenbendazole: A new, highly effective anthelmintic
Experientia 30, 753-754
- BARANDUN, G. (1978)
Untersuchungen zur Chemotherapie der alveolären Echino-
kokkose und der Mesocestoides corti-Infektion bei Labor-
tieren
Vet. Diss. Zürich
- BARD, J.H. (1972)
Anthelmintic Index
Technical communication No. 43 of the Commonwealth
Institute of Helminthology, St. Albans, Commonwealth
Agriculture Bureaux
- BECKER, W. (1976)
Die Bewertung von Rückständen nach Anwendung von Panacur^R
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 89, 453-456
- BEKHTI, A., J.P. SCHAAPS, M. CAPRON, J.P. DESSAINT. F. SANTORO
and A. CAPRON (1977)
Treatment of hepatic hydatid disease with mebendazole:
Preliminary results in four cases
Brit. med. J. 2, 1047-1051

BRAITHWAITE, P.A. (1980)

Clinical results obtained in the treatment of hydatid disease with mebendazole in Tasmania
Paper presented at the Workshop "Chemotherapy of Larval Echinococcosis", November 24-25, 1980, Beerse

BRUMBY, K.H. (1964)

Zur Klinik, Diagnostik und Therapie der Leberechinokokkose
Z. ges. inn. Med. 19, 77-88

BRUNNER-HUMBEL, M. (1977)

Das Lymphgefäßsystem des Chinesischen Zwerghamsters
(Cricetulus griseus)
Vet. Diss. Zürich

BUB, E., Th. STOLZE und G. STROHMEYER (1975)

Zur Pathogenese, Diagnostik und Klinik der Echinokokkus-Erkrankung der Leber
Internist 16, 428-435

CAMPBELL, W.C. and L.S. BLAIR (1974)

Treatment of the cystic stage of Taenia crassiceps and E. multilocularis in laboratory animals
J. Parasit. 60, 1053-1054

CAMPBELL, W.C., R.O. McCracken and L.S. BLAIR (1975)

Effect of parenterally injected benzimidazole compounds on Echinococcus multilocularis and Taenia crassiceps metacestodes in laboratory animals
J. Parasit. 61, 844-852

CAROLI, J., M. CHAMPEAU et A. PARAF (1955)

Traitement médical du kyste hydatique par la méthode de Carlos Cuervo Garcia (Salamanque)
Presse méd. 63, 276

CAVALLI-SFORZA, L. (1969)

Biometrie. Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik
2. deutsche Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart

- DICK, W. (1968)
Echinococcus alveolaris
Wien. med. Wschr. 118, 637-641
- DÜWEL, D. (1977)
Panacur^R - the development of a new broad-spectrum anthelmintic
The Blue Book for the Veterinary Profession 27, 237-251
- DÜWEL, D. (1978)
Activity of fenbendazole on metacestodes of different tapeworms in small and domestic animals
Current Chemotherapy (1978), 142-144
- DÜWEL, D., R. KIRSCH and R. Reisenleiter (1975)
The efficacy of fenbendazole in the control of trematodes and cestodes
Vet. Rec. 97, 371
- ECKERT, J. (1977)
Chemotherapy of larval Echinococcus multilocularis infections in laboratory animals
XI Int. Congr. of Hydatidoses, Athens, May 30 - June 2, 1977
- ECKERT, J. und B. BURKHARDT (1980)
Chemotherapy of experimental echinococcosis
Acta Tropica 37, 297-300
- ECKERT, J. und J. POHLENZ (1976)
Zur Wirkung von Mebendazol auf Metazestoden von Mesocestoides corti und Echinococcus multilocularis
Tropenmed. Parasit. 27, 247-262
- ECKERT, J., J. ANNEN und G. BARANDUN (1977)
Untersuchungen zur Chemotherapie der Echinokokkose
Vortrag an der Tagung Deutschsprachiger Tropenmedizinischer Gesellschaften, 24. - 26. März 1977, Lindau
- ECKERT, J., G. BARANDUN und J. POHLENZ (1978)
Chemotherapie der larvalen Echinokokkose bei Labortieren
Schweiz. med. Wschr. 108, 1104-1112

GARCIA, C.C. (1951)

Ensayos de un tratamiento medico del quiste hidatidico
Rev. clin. esp. 41, 320-329

GEMMELL, M.A., S.N. PARMETER, R.J. SUTTON, P.D. JOHNSTONE and
N. KHAN (1980)

Effect of mebendazole against Echinococcus granulosus and
Taenia hydatigena in naturally infected sheep and its
possible relevance to the treatment of larval Echinococcus
spp. and Taenia solium in man
Z. Parasitenk. (in press)

GERMER, W.D. (1961)

Infektionskrankheiten, Echinokokkose - Trichinose - Tãni-
asis
Münch. med. Wschr. 103, 2555-2559

HANSTEIN, H. (1957)

Medikamentöse Behandlung des Echinococcus multilocularis
Dtsch. med. Wschr. 82, 316-317

HAUSCHILD, F. (1961)

Thymol und Carvacrol. In: Pharmakologie und Grundlagen
der Toxikologie
Fotomechan. Nachdruck der 3. unveränderten Auflage,
Edition Leipzig, 1961

HEATH, D.D. and R.A.F. CHEVIS (1974)

Mebendazole and hydatid cysts
Lancet 7874, 218-219

HEATH, D.D., M.J. CHRISTIE and R.A.F. CHEVIS (1975)

The lethal effect of mebendazole on secondary Echinococcus
granulosus, cysticerci of Taenia pisiformis and tetrathy-
ridia of Mesocestoides corti
Parasitology 70, 273-285

HINZ, E. (1978)

Fenbendazole therapy of experimental larval Echinococcosis:
1. Effect of fenbendazole on wormburden and protoscolex
development of Echinococcus multilocularis
Zbl. Bakt. 1. Abt. Orig. A 240, 542-548

JANSSEN Pharmaceutica (1974)

Zusammenfassender Bericht über Vermox (Mebendazol) C-C 2482
bzw. R 17 635. Anthelminthikum
Janssen Pharmaceutica, Cilag-Chemie AG

KAMMERER, W.S. and D.M. JUDGE (1976)

Chemotherapy of hydatid disease (Echinococcus granulosus)
in mice with mebendazole and biothionol
Amer. J. trop. Med. Hyg. 25, 714-717

KARLAGANIS, G., G.J. MÜNST and J. BIRCHER (1979)

High-pressure liquid-chromatographic determination of the
anthelmintic drug mebendazole in plasma
HRC & CC 2, 141-144

KERN, P., M. DIETRICH and K.-J. VOLKMER (1979)

Chemotherapy of Echinococcus with mebendazole
Tropenmed. Parasit. 30, 65-72

KILLEEN, J.C. and W.R. RAPP (1975)

A three month oral toxicity study of SK & F 62979 in rats
Smith Kline Animal Health Products, West Chester, Penn-
sylvania

KOVALENKO, F.P., A.I. KROTOV, I.S. BUDANOVA and Sh.A. RAZAKOV
(1976)

(Experimental therapy of echinococcosis.
Part. I. Laboratory model of Echinococcosis and influence
exerted by Sarcolysinacridine, Levamisole and Mebendazole
on the development of Echinococcus granulosus larvocysts)
(Russ.)
Med. Parazit. 45, 546-551

KROTOV, A.I. (1978)

Mebendazole efficacy in experimental alveococcosis in
laboratory animals (alveococcus multilocularis)
IV Int. Congr. Parasitol., Warszawa, Short Comm. Sect. C

KROTOV, A.I., A.I. CHERNYAEVA and I.S. BUDANOVA (1976)

(Experimental therapy of alveococcosis. Part. 3. Influence
of Thiabendazole, Sarcolysinacridine, Levamisole and Me-
bendazole on the development of alveococcus larvocysts in
albino mice) (Russ.)
Med. Parazit. 45, 164-168

- KROTOV, A.I., S.A. TRETYAKOV, V.I. DZHABAROVA and A.I. CHERNYAEVA (1977)
(Experimental therapy of alveococcosis. Part. 5. Effectiveness in laboratory animals of mebendazole given by different routes) (Russ.)
Med. Parazit. 46, 480-484
- KROTOV, A.I., A.I. CHERNYAEVA, F.P. KOVALENKO, D.G. BAYANDINA, I.S. BUDANOVA, O.E. KUZNETSOVA and L.V. VOSKOBOINIK (1974)
(Experimental therapy of alveococcosis. II. Effectiveness of some antinematode agents in the alveococcosis of laboratory animals) (Russ.)
Med. Parazit. 43, 314-319
- KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN (1972)
VII. Antiinfektiöse Therapie. In: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 5. überarbeitete und erweiterte Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- KUTZER, E. (1978)
Die Behandlung der Metastrongylose in Wildschweingehegen tierärztl. prax. 6, 325-334
- LEONARD, A., R. VANDESTEENE and R. MARSBOOM (1974)
Mutagenicity tests with mebendazole in the mouse
Mutation Res. 26, 427-430
- LIST, P.H. und L. HÖRHAMMER (1967)
Thymol. In: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis für Apotheker, Arzneimittelhersteller, Ärzte und Medizinbeamte.
I. Band Allgemeiner Teil - Wirkstoffgruppen I
Herausgegeben in Gemeinschaft mit H.J. Roth und W. Schmid von P.H. List und L. Hörhammer,
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York,
Vollständige 4. Neuauflage
- LÜDIN, C.E., K. GYR and K. KAROUSSOS (1977)
Therapy of alveococcosis in man
J. int. Med. Res. 5, 367-368
- MARSBOOM, R. (1970)
Embryotoxizität und Teratogenese von Mebendazol bei Ratten
Bericht Nr. 269 - revidiert, Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgien

- MARSBOOM, R. (1973)
Toxicologic studies on mebendazole
Toxicol. appl. Pharmacol. 24, 371-377
- MÜLLER, E., A. AKOVBIAITZ, J. BIRCHER, J. ECKERT, K. WISSLER
und R.W. AMMANN (1980)
Treatment of human echinococcosis with mebendazole,
preliminary results
Joint Meeting of the Royal Society of Tropical Medicine
and Hygiene and Schweizerische Gesellschaft für Tropen-
medizin und Parasitologie, Basel, 12. - 15. März 1980
- MÜNST, G.J., G. KARLAGANIS and J. BIRCHER (1980)
Plasma concentrations of mebendazole during treatment of
echinococcosis. Preliminary results.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 17, 375-378
- NIEMEGEREERS, C.J.E. (1974)
The acute oral toxicity of flubendazole in Wistar rats,
albino mice and guinea pigs.
Section 7: Pharmacological Research Reports V 2293,
Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgium
- NOVAK, M. (1977)
Efficacy of a new cestocide, praziquantel, against larval
Mesocostoides corti and Taenia crassiceps in mice
J. Parasit. 63. 949-950
- ROGIERS, M. (1976)
Anthelmintic activity and tolerance of flubendazole
(R 17889) in weaners
Janssen Preclinical Research Report V 2287,
Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgium
- SAKAMOTO, T. (1977)
Die cestozide Wirkung von Praziquantel auf die Larven-
stadien von Hydatigera taeniaeformis, Mesocostoides corti
und Echinococcus multilocularis bei Labortieren
Vet.-med. Nachr. 2, 153-162
- SCHICKER, H.K. (1976)
Die Echinokokkose des Menschen
Med. Diss. Tübingen

SMITH Kline Animal Health Products (1975-1977)

Albendazole
Technical Manual, Philadelphia, Pennsylvania

SWIDERSKI, Z. and J. ECKERT (1978)

Ultrastructural changes of larval Echinococcus multilocularis tissue caused by mebendazole treatment
IV Int. Congr. Parasitol., Warszawa, Short Comm. Sect. C

THIENPONT, D., O. VANPARIJS and L. HERMANS (1974)

Anthelmintic activity of mebendazole against Cysticercus fasciolaris
J. Parasit. 60, 1052-1053

THIENPONT, D., O. VANPARIJS and L. HERMANS (1976)

Anthelmintic activity of flubendazole on larval stages of Echinococcus granulosus in mice
Janssen Preclinical Research Reports N 11035
Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgium

THIENPONT, D., O. VANPARIJS, C. NIEMEGEERS and R. MARSBOOM (1978)

Biological and Pharmacological Properties of Flubendazole
Arzneimittel-Forsch. 28, 605-612

THIODET, J. und J. THIODET (1955)

Die Chemotherapie der Echinococcenerkrankung
Therapiewoche 5, 366-368

THOMAS, H. und R. GÖNNERT (1978)

Zur Wirksamkeit von Praziquantel bei der experimentellen Cysticercose und Hydatidose
Z. Parasitenk. 55, 165-179

TOCCO, L. (1955)

Eine neue Methode zur arzneilichen Behandlung der Echinokokkuszyste
Med. heute für die Praxis morgen 4, 3-6

VANPARIJS, O., L. HERMANS and D. THIENPONT (1976a)

Anthelmintic activity of mebendazole on larval stages of Echinococcus granulosus in mice
Janssen Research Products Information Service N 11087

- VANPARIJS, O., L. HERMANS and D. THIENPONT (1976b)
Activity of flubendazole (R 17889) against Metastrongylus apri and combined infection in piglets
Janssen Preclinical Research Report V 2461
Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgium
- VON BRAND, Th. (1979)
Biochemistry and physiology of endoparasites
Elsevier/North Holland Biochemical Press
- WALKER, T.F. (1976a)
The acute oral toxicity of SK & F 62979 (albendazole) in the rat
Report No. B 335 A, Smith Kline & French Laboratories Ltd. Research Institute
- WALKER, T.F. (1976b)
The acute toxicity of SK & F 62979 (albendazole) in the hamster
Report No. B 335 C, Smith Kline & French Laboratories Ltd. Research Institute
- WEGMANN, T. und C. FÜRST (1959)
Neuere Aspekte der Echinokokkenkrankheit
Schweiz. med. Wschr. 89, 32-37
- WILSON, J.F., M. DAVIDSON and R.L. RAUSCH (1978)
A clinical trial of mebendazole in the treatment of alveolar hydatid disease
Amer. Rev. resp. Dis. 118, 747-757
- WILSON, J.F. and R.L. RAUSCH (1980)
Alveolar hydatid disease. A review of clinical features of 33 indigenous cases of Echinococcus multilocularis infection in alaskan eskimos
Am. J. Trop. Med. Hyg. 29, 1340-1355
- WOLFERT, W. und R.M. RAU (1972)
Zur Klinik des Echinococcus alveolaris und cysticus der Leber
Medizinische Klinik 67, 1736-1741

Curriculum vitae

Am 10. Juni 1951 wurde ich als Tochter von Christian Wolf und Hanna, geborene Thierstein, in Chur geboren. Hier verbrachte ich zusammen mit meinem Bruder meine Jugendzeit. Von 1958 bis 1964 besuchte ich in Chur die Primarschule und anschliessend von 1964 bis 1971 die Bündner Kantonsschule, die ich im Sommer 1971 mit der Matura Typus B abschloss.

In den Jahren 1971 bis 1977 studierte ich an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Zürich, wo ich im Herbst 1977 das Staatsexamen absolvierte.

Im Sommer 1977 heiratete ich Heinz Burkhardt von Huttwil (Bern).

Vom 1. Januar 1978 bis 31. März 1980 war ich als Assistentin am Institut für Parasitologie (Prof. Dr. J. Eckert) tätig, ab 1. April 1980 arbeitete ich an der Klinik für Geburtshilfe und Gynäkologie der Haustiere (Prof. Dr. M. Berchtold) in der Abteilung Kleintiere. Seit dem 1. Februar 1981 bin ich an der Veterinärmedizinischen Klinik der Universität Zürich auf der Abteilung Kleintiere als Assistentin angestellt.

Dank

An dieser Stelle möchte ich allen, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben, meinen herzlichsten Dank aussprechen:

- Herrn Prof. Dr. J. Eckert für die Überlassung des Themas, die jederzeit gewährte Unterstützung und Beratung
- Herrn Prof. Dr. J. Bircher für die gute Zusammenarbeit und die Übernahme des Korreferates
- Herrn PD Dr. J. Pohlenz und den Mitarbeitern des Institutes für Veterinärpathologie (Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. H. Stünzi) für die Herstellung der histologischen Schnitte
- Fräulein S. Röhrich für die Ausführung der zahlreichen Mebendazolbestimmungen
- Frau O. Benz für die liebenswürdigerweise übernommenen Schreibarbeiten
- Frau S. Pletscher für die exakten graphischen Arbeiten
- Frau A. Hug für die photographischen Arbeiten
- dem Institut für Zuchthygiene (Prof. Dr. K. Zerobin) für die Versuchstiere
- den Firmen Janssen, Cilag-Chemie AG, Hoechst AG und Smith Kline Animal Health Products für die kostenlos zur Verfügung gestellten Arzneimittel
- meinen Eltern

